

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 326**

51 Int. Cl.:

C07D 209/96 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2015 PCT/EP2015/001445**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16008582**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2015 E 15738274 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 3169666**

54 Título: **Derivados de azaspiro(4,5)decano sustituidos**

30 Prioridad:

15.07.2014 EP 14002439

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

17.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WEGERT, ANITA;
KÜHNERT, SVEN;
KOENIGS, RENÉ, MICHAEL;
NOLTE, BERT;
LINZ, KLAUS;
HARLFINGER, STEPHANIE;
KÖGEL, BABETTE-YVONNE;
RATCLIFFE, PAUL;
THEIL, FRITZ;
GRÖGER, OLGA y
BRAUN, BIRGIT**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 686 326 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de azaspiro(4,5)decano sustituidos

5 La presente invención se refiere a derivados de ciclohexano espirocíclicos sustituidos que tienen afinidad por el receptor de opioide μ y el receptor ORL1, procedimientos para la preparación de los mismos, medicamentos que contienen estos compuestos y uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos.

Los derivados de ciclohexano espirocíclicos que tienen una afinidad por el receptor de opioide μ y el receptor ORL1
 10 son conocidos en la técnica anterior. A este respecto puede hacerse referencia, por ejemplo, al alcance completo de los documentos WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2006/018184, WO2006/108565, WO2007/019987, WO2007/124903, WO2008/009416, WO2008/101659, WO2009/118169 y WO2009/118173.

Sin embargo, los compuestos conocidos no son satisfactorios en todos los aspectos y existe la necesidad de
 15 compuestos adicionales con propiedades comparables o mejoradas.

Así, en ensayos de unión adecuados los compuestos conocidos muestran a veces una cierta afinidad por el canal iónico hERG, por el canal de ion calcio tipo L (sitios de unión a fenilalquilamina, benzotiacepina, dihidropiridina) o por el canal de sodio en el ensayo BTX (batracotoxina), que en cada caso puede interpretarse como una indicación de
 20 efectos secundarios cardiovasculares. Muchos de los compuestos conocidos muestran además solo una baja solubilidad en medios acuosos, lo que puede tener un efecto adverso, entre otros, en la biodisponibilidad. Por otra parte, la estabilidad química de los compuestos conocidos a menudo es solo inadecuada. Así, los compuestos a veces no muestran un pH, UV o estabilidad de oxidación adecuados, lo que puede tener un efecto adverso, entre otros, en la estabilidad de almacenamiento y también en la biodisponibilidad oral. Los compuestos conocidos tienen,
 25 además, en algunos casos un perfil PK/PD (farmacocinético/farmacodinámico) desfavorable, que puede manifestarse, por ejemplo, en un tiempo de acción demasiado largo.

La estabilidad metabólica de los compuestos conocidos también parece necesitar una mejora. Una estabilidad metabólica mejorada puede indicar un aumento de la biodisponibilidad. Una interacción débil o inexistente con
 30 moléculas de transportador implicadas en la captación y excreción de fármacos también debe ser evaluada como una indicación de una mejora de la biodisponibilidad y en todos los casos bajas interacciones farmacológicas. Además, las interacciones con las enzimas que intervienen en la descomposición y excreción de fármacos deberían ser lo más bajas posible, dado que los resultados de dichas pruebas indican de forma análoga que en todos los casos deben esperarse interacciones farmacológicas bajas o inexistentes.

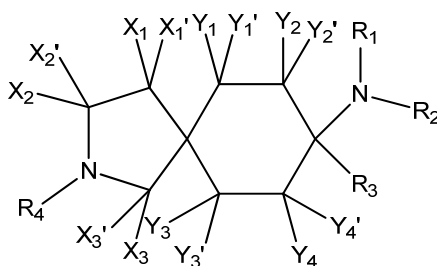
Los compuestos conocidos muestran además a veces solo una selectividad baja por el receptor de opioide kappa, que es responsable de los efectos secundarios, en particular disforia, sedación, diuresis. Por otra parte, los compuestos conocidos muestran a veces una afinidad muy alta por el receptor de opioide μ , que parece estar relacionada con otros efectos secundarios, en particular depresión respiratoria, estreñimiento y adicción.
 40

La invención se basa en el objetivo de proporcionar compuestos que son adecuados para fines farmacéuticos y tienen ventajas con respecto a los compuestos de la técnica anterior.

Este objetivo se consigue mediante el objeto expresado en las reivindicaciones.

45 Sorprendentemente se ha encontrado que pueden prepararse derivados de ciclohexano espirocíclicos sustituidos que tienen afinidad por el receptor de opioide μ y el receptor ORL1.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (1)



(I)

donde

55 $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' en cada caso se eligen independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -

C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -S(=O)₁₋₂NHR₀, -S(=O)₁₋₂N(R₀)₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀ y -NHC(=O)N(R₀)₂; preferentemente en cada caso se eligen independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -CN, -C₁₋₈-alifático, -C₁₋₈-alifático-
 5 NHC₁₋₈-alifático, -C₁₋₈-alifático-N(C₁₋₈-alifático)₂, -S-C₁₋₈-alifático, -S-arilo, -arilo, -C₁₋₈-alifático-arilo; o Y₁ e Y₁', o Y₂ e Y₂', o Y₃ e Y₃', o Y₄ e Y₄' representan conjuntamente =O;

X₁, X₁', X₂, X₂', X₃ y X₃' en cada caso representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -SR₅, -SO₂R₅, -S(=O)₂OR₅, -CN, -COOR₅, -CONR₅, -NR₆R₇, o -R₀; o X₁ y X₁', o X₂ y X₂', o X₃ y X₃' representan
 10 conjuntamente =O;

o X₁ y X₂ o X₂ y X₃ representan conjuntamente -(CH₂)₂₋₆, donde los átomos de hidrógeno individuales también pueden estar sustituidos por -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -CN o -C₁₋₆-alifático; o X₁ y X₁' o X₂ y X₂' o X₃ y X₃' representan en cada caso conjuntamente un C₃₋₆-cicloalifático, donde los átomos de hidrógeno individuales también pueden estar sustituidos por -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -CN o -C₁₋₆-alifático;

15 R₀ en cada caso representa independientemente -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo;

20 R₁ y R₂ representan independientemente entre sí -H o -R₀; o R₁ y R₂ representan conjuntamente -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₈CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆;

R₃ representa -R₀;

25 R₄ representa -R₁₁, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₂, -C(=O)N(R₁₂)₂; -S(=O)R₁₁ o -S(=O)₂R₁₁;

R₅ en cada caso representa independientemente -H o -R₀;

R₆ y R₇ representan independientemente entre sí -H o -R₀; o R₆ y R₇ representan conjuntamente -CH₂CH₂OCH₂CH₂-,
 30 -CH₂CH₂NR₁₀CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆;

R₈ representa -H, -R₀ o -C(=O)R₀;

R₁₀ representa -H o -C₁₋₆-alifático;

35 R₁₁ representa

a) -C₁₋₆-alquilo, -C₃₋₆-cicloalquilo, o -C₁₋₃-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo, donde en el grupo C₃₋₆-cicloalquilo un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido por un átomo de oxígeno y -C₁₋₆-alquilo, -C₃₋₆-cicloalquilo o -C₁₋₃-alquil-C₃₋₆-
 40 cicloalquilo está monosustituido o polisustituido por sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -NO₂, -CHO, =O, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -S(=O)₁₋₂NHR₀, -S(=O)₁₋₂N(R₀)₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃ y -PO(OR₀)₂; o

45 b) -C₇₋₁₂-alquilo, -C₇₋₁₂-cicloalquilo o C₃₋₁₂-cicloheteroalquilo no sustituido o monosustituido o polisustituido que tiene hasta 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de entre el grupo de O, N y S, con la condición de que los heterociclos que tienen solamente un átomo de oxígeno como heteroátomo sean excluidos, o

c) -arilo, -heteroarilo, -C₄₋₈-cicloalquil-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-
 cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo, y

50 R₁₂ representa H, -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo;

donde

55 "alifático" es en cada caso un radical de hidrocarburo alifático, ramificado o no ramificado, saturado o monoinsaturado o poliinsaturado, no sustituido o monosustituido o polisustituido;

"cicloalifático" es en cada caso un radical de hidrocarburo saturado o monoinsaturado o poliinsaturado, no sustituido
 60 o monosustituido o polisustituido, alicíclico, monocíclico o multicíclico, cuyo número de átomos de carbono en el anillo está preferentemente en el intervalo indicado (es decir, "C₃₋₈"-cicloalifático tiene preferentemente 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo);

donde con respecto a "alifático" y "cicloalifático" -C₇₋₁₂-alquilo, -C₇₋₁₂-cicloalquilo o C₃₋₁₂-cicloheteroalquilo, se
 65 entiende que "monosustituido o polisustituido" significa la sustitución una o varias veces de uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo sustitución una vez, dos veces, tres veces o completamente por sustituyentes elegidos

independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂;

"arilo" en cada caso representa independientemente un sistema de anillo carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en este anillo, donde los radicales arilo pueden estar fusionados opcionalmente con sistemas en anillo saturados (parcialmente), insaturados o aromáticos adicionales y cada radical arilo puede estar no sustituido o monosustituido o polisustituido, donde los sustituyentes en arilo pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del arilo;

"heteroarilo" representa un radical aromático cíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes y son nitrógeno, oxígeno o azufre y el heterociclo puede estar no sustituido o monosustituido o polisustituido; donde en el caso de sustitución en el heterociclo los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo; y donde el heterociclo puede también formar parte de un sistema bicíclico o policíclico;

donde con respecto a "arilo" y "heteroarilo", se entiende que "monosustituido o polisustituido" significa sustitución una o varias veces de uno o más átomos de hidrógeno del sistema del anillo por sustituyentes elegidos de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O⁻, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂; donde N átomos del anillo presentes opcionalmente pueden en cada caso estar oxidados (N-óxido);

en forma de un estereoisómero individual o mezcla del mismo, los compuestos libres y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables.

Cuando se combinan varios radicales, por ejemplo Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄', y cuando los radicales en los sustituyentes de los mismos están combinados, como por ejemplo -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)NHR₀, un sustituyente, por ejemplo R₀, puede asumir significados diferentes para dos o más radicales, por ejemplo -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)NHR₀, dentro de una sustancia.

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran una buena unión con el receptor ORL1 y/o el receptor de opioide μ.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen preferentemente un valor K_i en el receptor de opioide μ de como máximo 500 nM, más preferentemente como máximo 100 nM o como máximo 50 nM, más preferentemente todavía como máximo 10 nM, con la máxima preferencia como máximo 1,0 nM y en particular como máximo 0,5 nM.

Los procedimientos para determinación del valor K_i en el receptor de opioide μ son conocidos por los expertos en la materia. La determinación se realiza preferentemente tal como se describe en relación con los ejemplos.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen preferentemente un valor K_i en el receptor ORL1 de como máximo 500 nM, más preferentemente como máximo 100 nM o como máximo 50 nM, más preferentemente todavía como máximo 10 nM, con la máxima preferencia como máximo 1,0 nM y en particular como máximo 0,75 nM.

Los procedimientos para la determinación del valor K_i en el receptor ORL1 son conocidos por los expertos en la materia. La determinación se realiza preferentemente tal como se describe en relación con los ejemplos.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención que tienen afinidad por el receptor de ORL1 y opioide μ preferentemente presentan un perfil farmacológico que tiene ventajas importantes en comparación con los otros ligandos de receptores de opioides:

1. Los compuestos de acuerdo con la invención muestran una actividad en modelos de dolor agudo que es a veces comparable con la de los opioides de nivel 3 habituales. Al mismo tiempo, sin embargo, se distinguen por una tolerabilidad claramente mejor comparada con los opioides μ convencionales.

2. A diferencia de los opioides de nivel 3 habituales, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una actividad claramente superior en modelos de dolor de mononeuropatía y polineuropatía, que debe atribuirse a una sinergia del componente de ORL1 y de opioide μ.

3. A diferencia de los opioides de nivel 3 habituales, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una separación sustancial, preferentemente completa de acción antialodínica o antihiperálgica y efecto antinociceptivo en animales neuropáticos.

4. A diferencia de los opioides de nivel 3 habituales, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una intensificación de acción clara frente al dolor agudo en modelos animales para el dolor de inflamación crónica (entre otros, hiperalgesia inducida por carragenano o CFA, dolor de inflamación visceral).

5

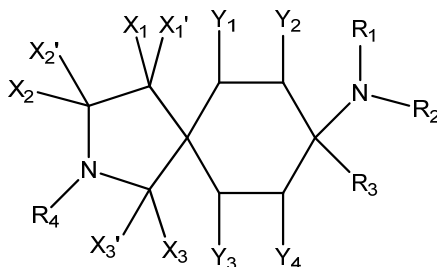
5. A diferencia de los opioides de nivel 3 habituales, los efectos secundarios típicos de los opioides μ (entre otros, depresión respiratoria, hiperalgesia inducida por opioides, dependencia física/abstinencia, dependencia emocional/adicción) se reducen clara o preferentemente no se observan con los compuestos de acuerdo con la invención en el intervalo de dosis terapéuticamente activa.

10

Basándose en los efectos secundarios reducidos en el opioide μ o una parte y el aumento de la actividad en dolor crónico, preferentemente neuropático, por otra parte, los agonistas de ORL1/ μ mezclados se distinguen así al aumentar claramente los márgenes de seguridad en comparación con opioides μ puros. El resultado es un claro aumento de la "ventana terapéutica" en el tratamiento de estados de dolor, preferentemente dolor crónico, más

15 preferentemente todavía dolor neuropático.

Una realización preferente de la invención se refiere a compuestos de la fórmula general (2), es decir, Y_1' , Y_2' , Y_3' e Y_4' son cada uno -H:



(2)

20

En una realización preferente del compuesto (2) de acuerdo con la invención Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 no son -H. En otra realización preferente del compuesto (2) de acuerdo con la invención tres de los radicales Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 no son -H y el radical restante es -H. En otra realización preferente dos de los radicales Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 no son -H y los dos radicales restantes son -H. En una realización preferente adicional del compuesto (2) de acuerdo con la invención uno de los radicales Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 no es -H y los radicales restantes son -H.

25

En una realización particularmente preferente del compuesto (2) de acuerdo con la invención Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 representan cada uno -H.

30

Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula general (1) o (2) son aquellos donde

R_0 en cada caso representa independientemente -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo; donde estos están no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂.

35

Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula general (2) son aquellos donde

40

R_3 representa -C₁₋₈-alifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₃-alifático-arilo, -C₁₋₃-alifático-heteroarilo o -C₁₋₃-alifático-C₅₋₆-cicloalifático; donde estos no están sustituidos o están monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂;

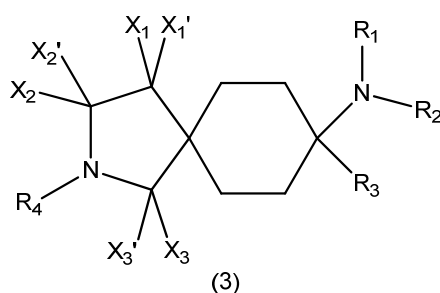
45

R_4 representa -R₁₁ o -C(=O)R₁₁; y

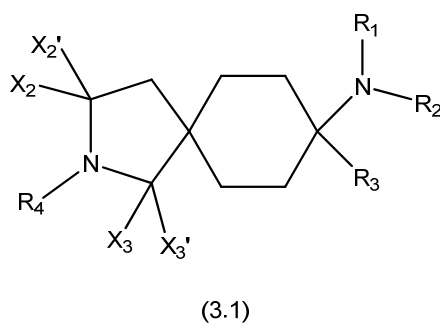
X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_3' en cada caso representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -SR₅, -SO₂R₅, -S(=O)₂OR₅, -CN, -COOR₅, -CONR₅, -NR₆R₇, o -R₀; o X_1 y X_1' , o X_2 y X_2' , o X_3 y X_3' representan conjuntamente =O.

50

Los compuestos particularmente preferidos son los que tienen la fórmula general (3), es decir, Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 e Y_4' son cada uno -H:



Las realizaciones preferentes de los compuestos de la fórmula general (3) tienen la fórmula general (3.1):



5

Estas realizaciones se refieren a compuestos de la fórmula general (3) en los que X_1 y X_1' son -H.

Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula general (3.1) son aquellos donde

10

X_2 , X_2' , X_3 y X_3' representan H; o X_2 y X_2' , o X_3 y X_3' representan conjuntamente =O;

R_0 en cada caso representa independientemente -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo; donde estos no están sustituidos o están monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂;

15

R_1 representa CH₃;

20

R_2 representa -H o -CH₃; o

R_1 y R_2 forman conjuntamente un anillo y representan -(CH₂)₃₋₄; y

R_3 representa -C₁₋₈-alifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₃-alifático-arilo, -C₁₋₃-alifático-heteroarilo o -C₁₋₃-alifático-C₅₋₆-cicloalifático; donde estos no están sustituidos o están monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂;

25

R_4 representa -R₁₁ o -C(=O)R₁₁;

R_5 en cada caso representa independientemente -H o R_0 ;

30

R_6 y R_7 representan independientemente entre sí -H o R_0 ; o R_6 y R_7 representan conjuntamente -CH₂CH₂OCH₂CH₂-,

-CH₂CH₂NR₁₀CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆;

R_{10} representa -H o -C₁₋₆-alifático, y

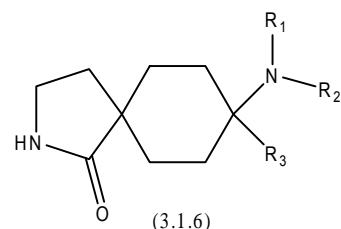
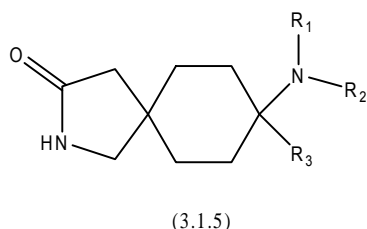
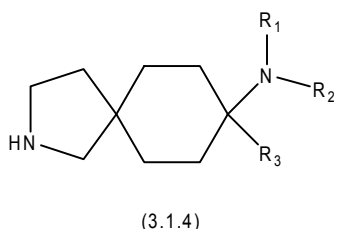
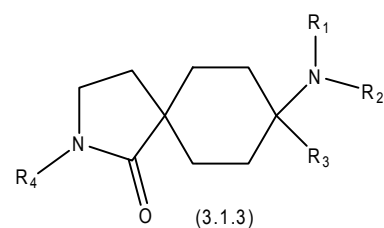
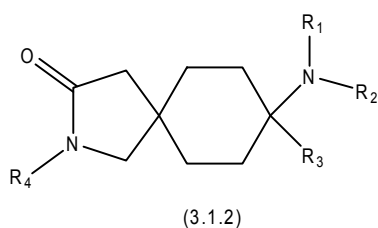
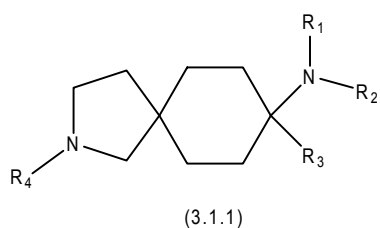
R_{11} representa C₃₋₁₂-cicloheteroalquilo que tiene hasta 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de entre el grupo de O, N y S, con la condición de que los heterociclos que tienen solamente un átomo de oxígeno como heteroátomo sean excluidos, -arilo, -heteroarilo, -C₄₋₈-cicloalquil-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo;

35

y R_{12} representa H, -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo o -C₁₋₈-alifático-heteroarilo.

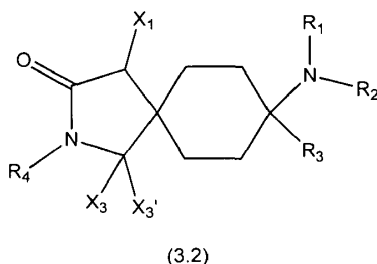
40

Las realizaciones preferentes de los compuestos de la fórmula general (3.1) tienen la fórmula general (3.1.1), (3.1.2), (3.1.3), (3.1.4), (3.1.5) o (3.1.6):



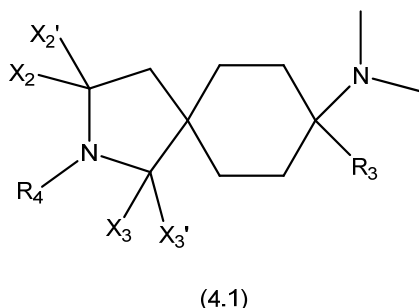
preferentemente, de acuerdo con la fórmula general 3.1.2.

5 Las realizaciones preferentes de los compuestos de la fórmula general (3) tienen la fórmula general (3.2)

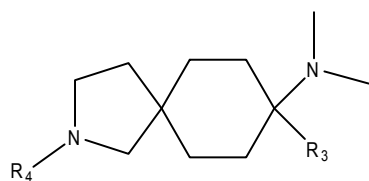


En los compuestos de acuerdo con la fórmula general 3.2 X_1 es preferentemente R_0 o $-OR_0$, donde R_0 en particular
 10 representa C_{1-6} -alifático, C_{1-6} -alifático- C_{3-8} -cicloalifático, arilo, heteroarilo, C_{1-6} -alifático-arilo o C_{1-6} -alifático-heteroarilo,
 en particular representa C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquil- C_{3-8} -cicloalifático, arilo, heteroarilo, C_{1-6} -alquil-arilo o C_{1-6} -alquil-
 heteroarilo, en cada caso no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes seleccionados
 independientemente entre sí de entre -F, -Cl, -Br, -CN, OH, SH, C_{1-3} -alquilo, C_{1-3} -alcoxi, en particular metoxi, arilo, en
 particular C_{1-3} -alquilo, C_{1-3} -alcoxi, en particular metoxi, arilo, en particular fenilo, C_{1-3} -alquilarilo, en particular bencilo,
 15 ariloxi, en particular fenoxi, que a su vez están en cada caso no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos por
 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, OH,
 metilo, metoxi, fenilo, bencilo o fenoxi.

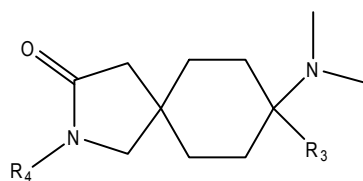
Una realización preferente adicional se refiere a compuestos de la fórmula general (4.1), es decir, R_1 y R_2 son en
 20 cada caso $-CH_3$.



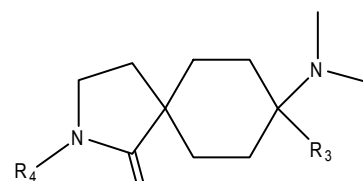
Las realizaciones preferentes de los compuestos de la fórmula general (4.1) tienen la fórmula general (4.1.1), (4.1.2),
 25 (4.1.3), (4.1.4), (4.1.5), (4.1.6) o (4.1.7):



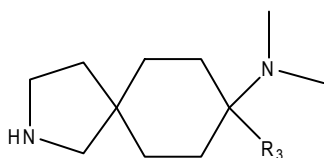
(4.1.1)



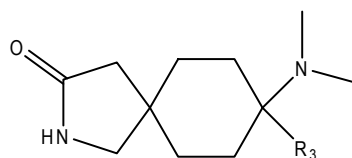
(4.1.2)



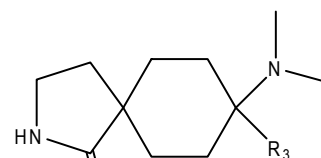
(4.1.3)



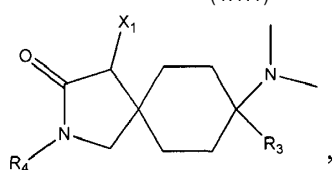
(4.1.4)



(4.1.5)



(4.1.6)

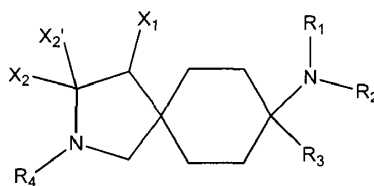


(4.1.7)

preferentemente de acuerdo con las fórmulas generales (4.1.2) o (4.1.7), especialmente (4.1.2).

5

En realizaciones preferentes adicionales de la invención, el compuesto tiene la fórmula general (5)



(5)

10 donde:

X₁ se selecciona de entre -H, bencilo o C₁₋₄-alquilo sustituido por C₁₋₃-alcoxi;

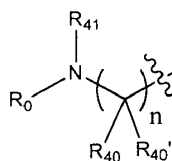
X₂ y X₂' son ambos -H, o representan conjuntamente =O, preferentemente X₂ y X₂' representan conjuntamente =O;

R₁ es metilo y R₂ es -H o -metilo; preferentemente R₁ y R₂ son metilo;

15 R₃ representa -C₁₋₈-alifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₃-alifático-arilo, -C₁₋₃-alifático-heteroarilo o -C₁₋₃-alifático-C₅₋₆-cicloalifático; donde estos están no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂; preferentemente R₃ representa -fenilo o -tienilo, piridinilo o pirazinilo, en cada caso no sustituido o monosustituido por -F, -Cl, -CH₃; -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -vinilo o -alilo, no sustituidos o

20 monosustituidos o polisustituidos por -OCH₃, -OH o -OC₂H₅, en particular por -OCH₃ o -OC₂H₅; y

R₄ es un grupo de acuerdo con la fórmula general (6)



(6)

25

donde

n = 1, 2, 3 o 4

R₄₀, R₄₀' y R₄₁, independientemente entre sí son H o C₁₋₃-alquilo no sustituido o sustituido.

30 Preferentemente, Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' en cada caso se eligen independientemente entre sí de entre el

grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂, -NH-C₁₋₆-alifático, -NH-C₃₋₈-cicloalifático, -NH-C₁₋₆-alifático-OH, -N(C₁₋₆-alifático)₂, -N(C₃₋₈-cicloalifático)₂, -N(C₁₋₆-alifático-OH)₂, -NO₂, -NH-C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -NH-C₁₋₆-alifático-arilo, -NH-C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -SH, -S-C₁₋₆-alifático, -S-C₃₋₈-cicloalifático, -S-C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -S-C₁₋₆-alifático-arilo, -S-C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -OH, -O-C₁₋₆-alifático, -O-C₃₋₈-cicloalifático, -O-C₁₋₆-alifático-OH, -O-C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -O-C₁₋₆-alifático-arilo, -O-C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-C(=O)C₁₋₆-alifático, -O-C(=O)C₃₋₈-cicloalifático, -O-C(=O)C₁₋₆-alifático-OH, -O-C(=O)C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -O-C(=O)C₁₋₆-alifático-arilo, -O-C(=O)C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -O-C(=O)arilo, -O-C(=O)heteroarilo, -C₁₋₆-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático, -C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -C₁₋₆-alifático-arilo, -C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -C(=O)C₁₋₆-alifático, -C(=O)C₃₋₈-cicloalifático, -C(=O)C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -C(=O)C₁₋₆-alifático-arilo, -C(=O)C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -C(=O)arilo, -C(=O)heteroarilo, -CO₂H, -CO₂-C₁₋₆-alifático, -CO₂-C₃₋₈-cicloalifático, -CO₂-C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -CO₂-C₁₋₆-alifático-arilo, -CO₂-C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -CO₂-arilo, -CO₂-heteroarilo; o Y₁ e Y₁', o Y₂ e Y₂', o Y₃ e Y₃', o Y₄ e Y₄' representan conjuntamente =O.

Más preferentemente, Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' en cada caso se eligen independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁₋₆-alifático, -C₁₋₆-alifático-NHC₁₋₆-alifático, -C₁₋₆-alifático-N(C₁₋₈-alifático)₂, -C₃₋₈-cicloalifático, -C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -C₁₋₆-alifático-arilo, -C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -S-C₁₋₈-alifático, -S-arilo, -arilo o -heteroarilo.

Preferentemente en particular, Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' en cada caso se eligen independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -C₁₋₆-alquilo, -C₂₋₆-alquenoilo, -C₁₋₆-alquil-NH-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-alquil-N(C₁₋₆-alquilo)₂, -arilo, -C₁₋₆-alquil-arilo, -S-C₁₋₆-alquilo y -S-arilo.

En una realización preferente al menos uno de los radicales Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' no es -H y los radicales restantes representan -H.

Preferentemente en particular, Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' representan cada uno -H.

Preferentemente, X₁, X₁', X₂, X₂', X₃ y X₃' en cada caso representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -NR₆R₇, -C₁₋₆-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₆-alifático-arilo, -C₁₋₆-alifático-heteroarilo o -C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, o X₁ y X₁', o X₂ y X₂', o X₃ y X₃' representan conjuntamente =O; o X₁ y X₂, o X₂ y X₃ representan conjuntamente -(CH₂)₂₋₆.

Los compuestos preferidos son en particular también aquellos en los que X₁, X₁', X₂, X₂', X₃ y X₃' en cada caso representan independientemente entre sí -H, -C₁₋₅-alifático, -arilo o -arilo unido por medio de un grupo -C₁₋₃-alifático (puente); o X₁ y X₁', o X₂ y X₂', o X₃ y X₃' representan conjuntamente =O.

Preferentemente en particular, X₁, X₁', X₂, X₂', X₃ y X₃' en cada caso representan independientemente entre sí -H, -CH₃, -fenilo o -bencilo, en particular -H, o X₁ y X₁', o X₂ y X₂', o X₃ y X₃' representan conjuntamente =O.

Muy preferentemente en particular, X₁, X₁', X₂, X₂', X₃ y X₃' representan H; o X₂ y X₂', o X₃ y X₃' representan conjuntamente =O.

En una realización preferente X₂ y X₂' representan conjuntamente =O, y X₁, X₁', X₃ y X₃' representan -H.

En una realización preferente X₂ y X₂' representan conjuntamente =O; X₁=R₀ o -OR₀, y X₁', X₃ y X₃' representan -H. Preferentemente, X₁ aquí representa el mismo radical que se el descrito anteriormente en relación con los compuestos de acuerdo con la fórmula general 3.2.

En otra realización preferente X₃ y X₃' representan conjuntamente =O, y X₁, X₁', X₂ y X₂' representan -H.

En una realización preferente adicional X₁, X₁', X₂, X₂', X₃ y X₃' representan H.

R₀ preferentemente en cada caso representa independientemente -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo o -C₁₋₈-alifático-heteroarilo. En este contexto -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo o -C₁₋₈-alifático-heteroarilo significa que los radicales -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo o -heteroarilo están en cada caso unidos por medio de un puente -C₁₋₈-alifático- divalente. Los ejemplos preferidos de -C₁₋₈-alifático-arilo son -CH₂-C₆H₅, -CH=CH-C₆H₅ y -CH₂CH₂-C₆H₅. Un ejemplo preferido de -C₁₋₈-alifático-heteroarilo es -CH₂-piridilo. Un ejemplo preferido de -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático es -CH₂-ciclopentilo.

Preferentemente, R₁ y R₂ representan independientemente entre sí -H; -C₁₋₆-alifático; -C₃₋₈-cicloalifático, -C₁₋₆-alifático-arilo, -C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático o -C₁₋₆-alifático-heteroarilo; o los radicales R₁ y R₂ forman conjuntamente un anillo y denotan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₈CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-.

Más preferentemente, R₁ y R₂ representan independientemente entre sí -H; -C₁₋₅-alifático; o los radicales R₁ y R₂ forman conjuntamente un anillo y denotan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₈-CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-, donde R₈

preferentemente denota -H o -C₁₋₅-alifático.

Los compuestos particularmente preferidos son aquellos en los que R₁ y R₂ representan independientemente entre sí -CH₃ o -H, donde R₁ y R₂ no denotan simultáneamente -H; o R₁ y R₂ forman un anillo y denotan -(CH₂)₃₋₄.

5

Son compuestos muy particularmente preferidos aquellos en los que R₁ y R₂ representan -CH₃.

Preferentemente, R₃ representa -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo; o representa -arilo, -heteroarilo o -C₃₋₈-cicloalifático en cada caso unido por medio de un grupo -C₁₋₃-alifático.

10

Preferentemente, R₃ representa -C₁₋₅-alifático; en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido o polisustituido por -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅; -arilo, -heteroarilo; en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido por -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂; o representa -C₅₋₆-cicloalifático unido por medio de un grupo -C₁₋₃-alifático.

15

Con la máxima preferencia, R₃ representa -arilo, -heteroarilo; en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido por -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂; o representa un -C₅₋₆-cicloalifático unido por medio de un grupo -C₁₋₃-alifático.

20 Preferentemente en particular, R₃ representa -vinilo, -etilo, -alilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -heptilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -fenilo, -bencilo, -naftilo, -antraceno, -tiofenilo (-tienilo), -benzotiofenilo, -furilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -piridilo, -pirimidilo o -pirazinilo, en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido; o -C₅₋₆-cicloalifático, -fenilo, -naftilo, -antraceno, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -piridilo, -furilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -pirimidilo, -triazolilo o -pirazinilo unido por medio de un grupo -C₁₋₃-alifático saturado no ramificado y en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido.

25

Más preferentemente todavía, R₃ representa -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -fenetilo, -tiofenilo (-tienilo), -piridilo, -triazolilo, -benzotiofenilo o -bencilo, en cada caso sustituido o no sustituido, preferentemente en particular -propilo, -3-metoxipropilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -3-metilfenilo, -3-fluorofenilo, -benzo[1,3]-dioxolilo, -tienilo, -5-metiltiofen-2-ilo, -benzotiofenilo, -4-clorobencilo, -bencilo, -3-clorobencilo, -4-metilbencilo, -2-clorobencilo, -4-fluorobencilo, -3-metilbencilo, -2-metilbencilo, -3-fluorobencilo, -2-fluorobencilo, -1-metil-1,2,4-triazolilo o -fenetilo.

30

Con la máxima preferencia, R₃ representa -fenilo, -bencilo, -fenetilo, en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido en el anillo; -C₁₋₅-alifático, -C₄₋₆-cicloalifático, -piridilo, -tienilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo o -bencimidazolilo, no sustituido o monosustituido o polisustituido.

35

Preferentemente en particular, R₃ representa -fenilo, -bencilo, -fenetilo, -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo, -bencimidazolilo o -bencilo, no sustituido o monosustituido o polisustituido por -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂; -etilo, -n-propilo, -2-propilo, -alilo, -n-butilo, -iso-butilo, -sec-butilo, -terc-butilo, -n-pentilo, -iso-pentilo, -neo-pentilo, -n-hexilo, -ciclopentilo o -ciclohexilo, en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido por -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅.

40

Preferentemente en particular, R₃ representa -fenilo o -tienilo, -pirazolilo, -piridinilo o pirazinilo, en cada caso no sustituido o monosustituido por -F, -Cl, -CH₃; -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -vinilo, o -alilo, no sustituido o monosustituido o polisustituido por -OCH₃, -OH o -OC₂H₅, en particular por -OCH₃ o -OC₂H₅.

45

Con la máxima preferencia, R₃ representa -fenilo, 3-metoxifenilo, -bencilo, 1-metilpirazol-1-ilo, piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, -tienilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 5-fluorotiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo o 3-metoxipropilo.

50

Preferentemente, R₄ representa -R₁₁ o -C(=O)R₁₁, donde R₁₁ preferentemente representa

a) -C₁₋₆-alquilo que está monosustituido o polisustituido por sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂ y -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻; o

55

c) -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-arilo o -C₁₋₈-alifático-heteroarilo.

60

Preferentemente en particular, R₁₁ representa

a) -C₁₋₃-alquilo que está monosustituido o polisustituido por sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -S(=O)₁₋₂NHR₀, -S(=O)₁₋₂-N(R₀)₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂ y -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, donde R₀ independientemente entre sí se selecciona de entre el

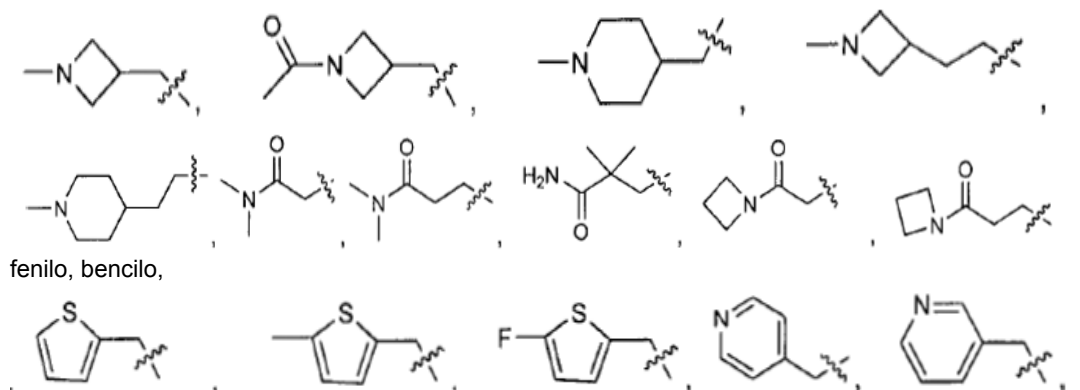
65

grupo que consiste en C₁₋₃-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -O-C₁₋₃-alquilo, en particular -O-CH₃, -NH₂, -NHC₁₋₃-alquilo, -N(C₁₋₃-alquilo)₂; o representa

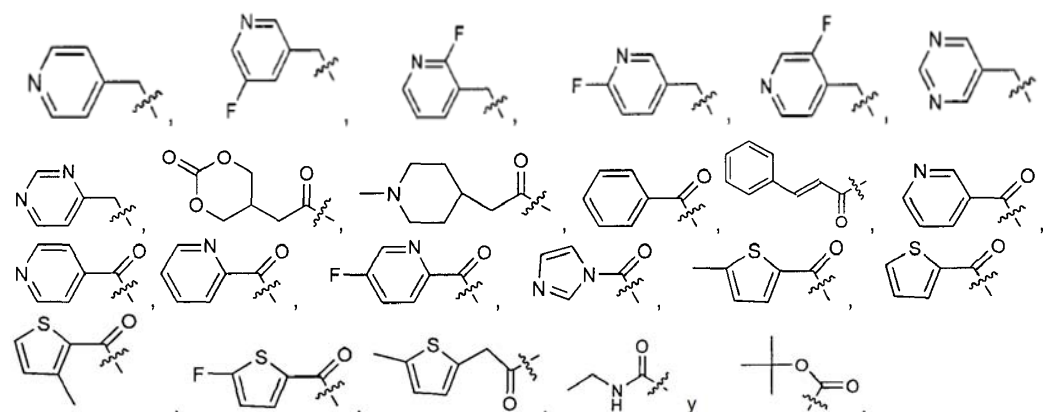
5 c) C₁₋₄-alifático-arilo o C₁₋₄-alifático-heteroarilo.

En realizaciones particularmente preferentes de la invención R₄ es un resto seleccionado de entre los restos definidos en la "Lista 1" a continuación:

10 "Lista 1":



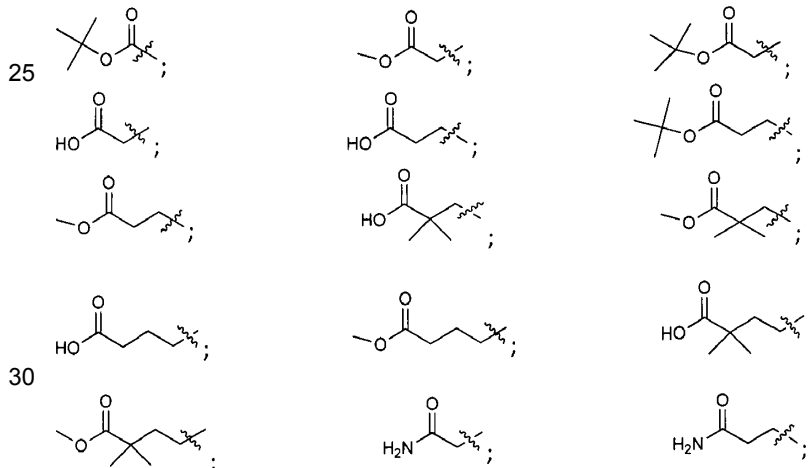
15



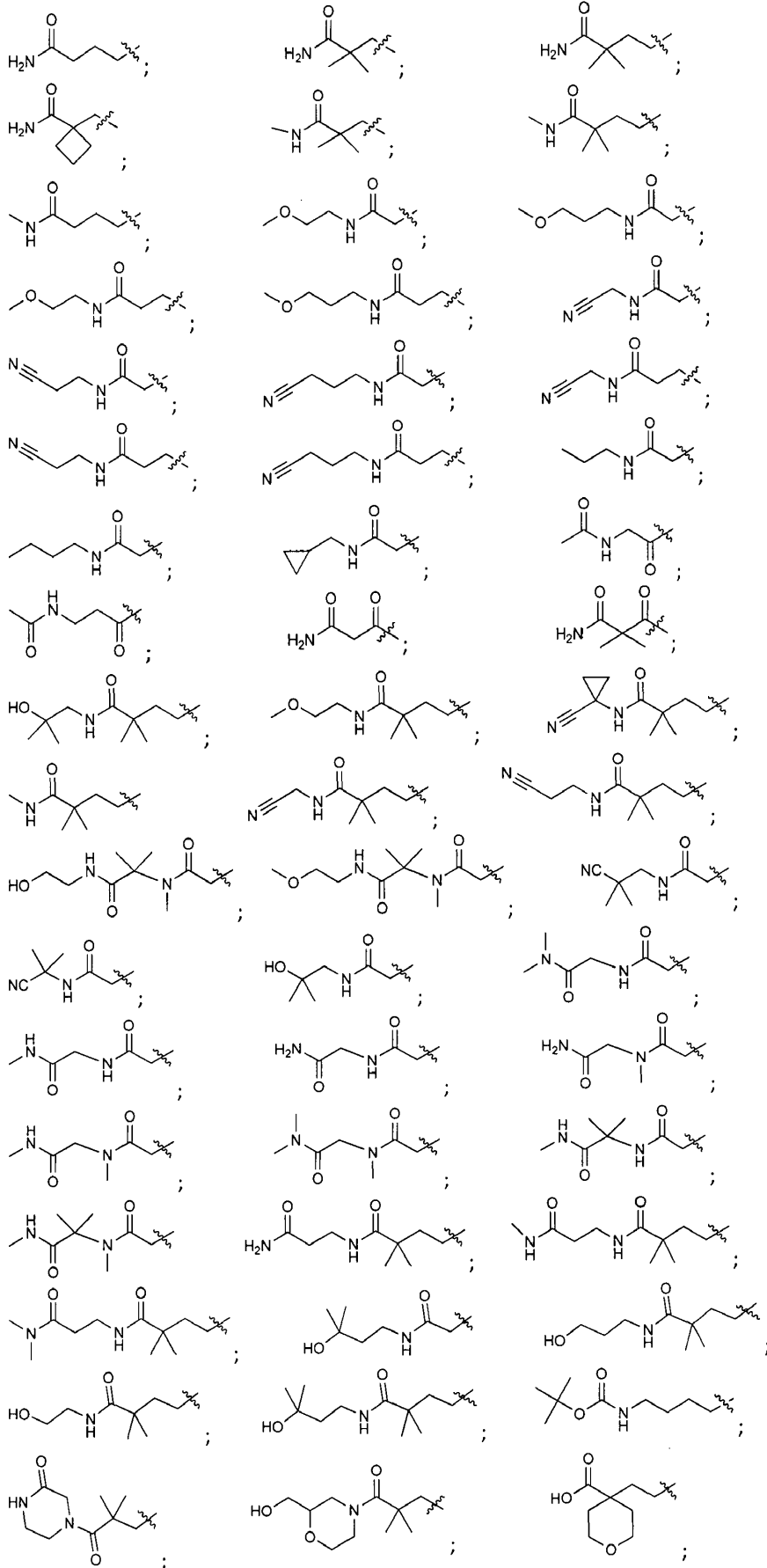
20

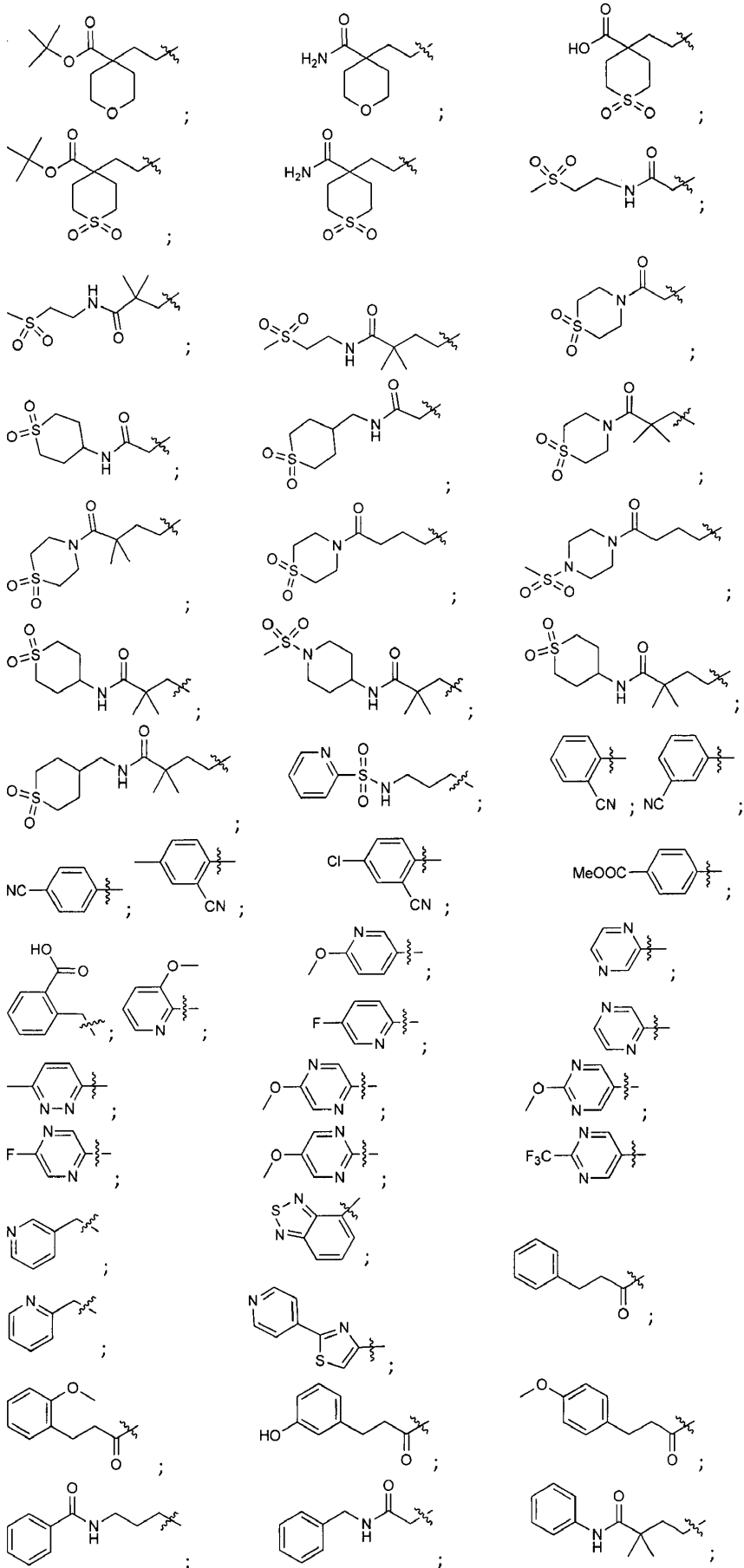
En realizaciones también particularmente preferentes, R₄ es un resto seleccionado de entre los restos definidos en la "Lista 2" a continuación:

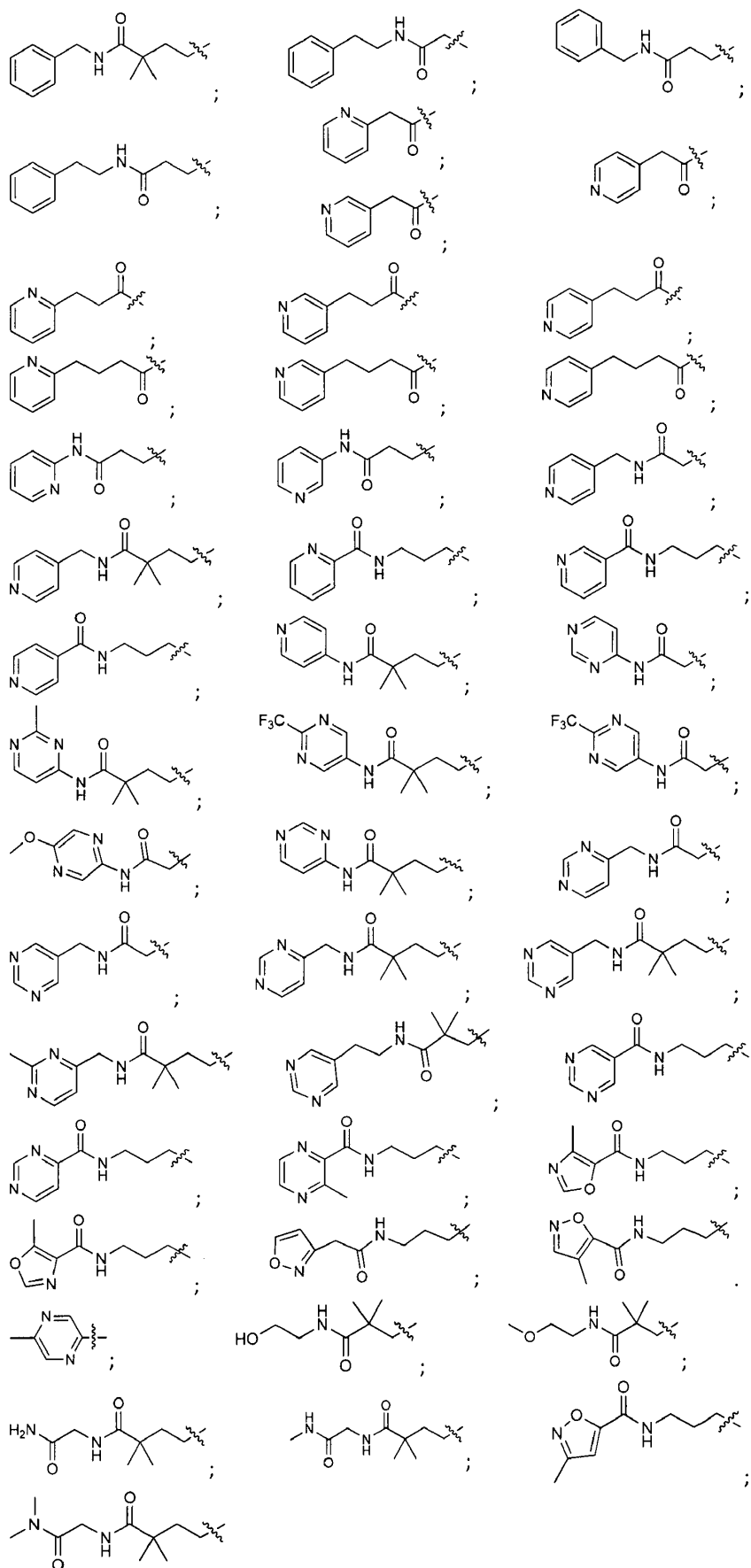
"Lista 2":



30







En realizaciones preferentes adicionales R₄ representa arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o

monosustituido o polisustituido. En particular, R₄ puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidina, tiazol y benzo[c][1,2,5]tiadiazol, en cada caso no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -CN, -CF₃, -CH₃, metoxi, piridilo o pirimidinilo.

5 En realizaciones preferentes adicionales R₄ representa C₁₋₃-alquilo que está monosustituido por un radical -NHR₀, donde R₀ se selecciona de entre C₁₋₃-alquil-arilo o C₁₋₃-alquil-heteroarilo, en particular -C(=O)-arilo o -C(=O)-heteroarilo, en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido, preferentemente por uno o más radicales independientemente entre sí seleccionados de entre el grupo de -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -O-C₁₋₃-alquilo, en particular -O-CH₃, -NH₂, -NHC₁₋₃-alquilo, -N(C₁₋₃-alquilo)₂.

10

En realizaciones preferentes adicionales R₄ representa C₁₋₃-alquilo que está monosustituido por un radical -S(=O)₁₋₂-NHR₀, -S(=O)₁₋₂-N(R₀)₂, donde R₀ se selecciona de entre C₁₋₃-alquil-arilo o C₁₋₃-alquil-heteroarilo, en particular -C(=O)-arilo o -C(=O)-heteroarilo, en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido, preferentemente por uno o más radicales independientemente entre sí seleccionados de entre el grupo de -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -O-C₁₋₃-alquilo, en particular -O-CH₃, -NH₂, -NHC₁₋₃-alquilo, -N(C₁₋₃-alquilo)₂.

15

En realizaciones preferentes adicionales R₄ representa C₁₋₃-alquilo que está monosustituido por un radical -C(=O)NHR₀, preferentemente seleccionado de entre el grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₁₋₃-alquil-arilo o C₁₋₃-alquil-heteroarilo, en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido, preferentemente por uno o más radicales independientemente entre sí seleccionados de entre el grupo de -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, -O-C₁₋₃-alquilo, en particular -O-CH₃, -NH₂, -NHC₁₋₃-alquilo, -N(C₁₋₃-alquilo)₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH(C₁₋₃-alquilo), -C(=O)N(C₁₋₃-alquilo)₂ o -C(=O)NH₂.

20

Preferentemente, R₅ representa -H, -C₁₋₅-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático, -arilo, o -heteroarilo; o representa un -arilo, -C₃₋₈-cicloalifático o -heteroarilo en cada caso unido por medio de un grupo -C₁₋₃-alifático.

25

Preferentemente, R₆ y R₇ representan independientemente entre sí -H, -C₁₋₅-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático, -arilo, o -heteroarilo, o representan un -arilo, -C₃₋₈-cicloalifático o -heteroarilo en cada caso unido por medio de un grupo -C₁₋₃-alifático; o R₆ y R₇ forman conjuntamente -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂N-R₁₀CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-. Preferentemente en particular, R₆ y R₇ representan independientemente entre sí -H, -C₁₋₅-alifático; o R₆ y R₇ forman conjuntamente -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂N-R₁₀CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-.

30

Preferentemente, R₈ representa -H, -C₁₋₅-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático, -arilo, o -heteroarilo, -C₁₋₆-alifático-arilo, -C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -C(=O)arilo, -C(=O)heteroarilo, o -C(=O)-C₁₋₆-alifático.

35

Preferentemente en particular, R₉ es -metilo, -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -heptilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -fenilo, -bencilo, -naftilo, -antraceno, -tiofenilo (-tienilo), -benzotiofenilo, -furilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -piridilo, -pirimidilo o -pirazinilo, en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido; un -ciclopentilo o -ciclohexilo enlazado mediante un grupo -CH₂-; un -arilo o -heteroarilo, preferentemente fenilo, enlazado mediante -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH=CH-; o NR₆R₇

40

Preferentemente en particular, R₁₀ representa -H o -C₁₋₅-alifático.

En realizaciones preferentes R₁₂ representa H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₃-alquil-arilo o C₁₋₃-alquil-heteroarilo.

45

En realizaciones preferentes adicionales de la invención, los compuestos tienen una estructura central según lo definido por las fórmulas generales 3.1.2. o 3.2., preferentemente 3.1.2, donde R₄ se selecciona de entre el grupo de restos definidos en la "Lista 1" y la "Lista 2" anteriormente, X₃ y X₃' son -H, X₁ es -H, -bencilo o -metoximetilo, R₁ y R₂ independientemente entre sí son -H o -metilo, donde preferentemente, R₁ y R₂, no son -H al mismo tiempo, R₃ se selecciona de entre el grupo que consiste en -fenilo, piridinilo, pirazinilo o -tienilo, en cada caso no sustituido o monosustituido por -F, -Cl, -CH₃; -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -vinilo o -alilo, no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos por -OCH₃, -OH o -OC₂H₅, en particular por -OCH₃ o -OC₂H₅, preferentemente R₃ se selecciona de entre -fenilo, -bencilo, -tienilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, 5-fluoro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo o 3-metoxi-propilo;

50

Para el propósito de la descripción, los radicales de hidrocarburo se dividen en radicales de hidrocarburo alifáticos por una parte y radicales de hidrocarburos aromáticos por otra parte.

55

Los radicales de hidrocarburo alifáticos se dividen a su vez en radicales de hidrocarburo alifáticos no cíclicos por una parte (= "alifático") y radicales de hidrocarburo alifáticos cíclicos, es decir, radicales de hidrocarburo alicíclicos, por otra parte (= "cicloalifático"). Los cicloalifáticos pueden ser monocíclicos o multicíclicos. Los radicales de hidrocarburo alicíclicos ("cicloalifático") incluyen carbociclos alifáticos puros y heterociclos alifáticos, es decir, -si no se especifica expresamente- "cicloalifático" incluye carbociclos alifático puros (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclos alifático puros (por ejemplo, piperidilo o piperazilo) y sistemas no aromáticos multicíclicos opcionalmente mixtos (por ejemplo, decalinilo, decahidroquinolinilo).

60

65

Los radicales de hidrocarburos aromáticos se dividen a su vez en hidrocarburos aromáticos carbocíclicos por una parte (= "arilo") e hidrocarburos aromáticos heterocíclicos por otra parte (= "heteroarilo").

- La asignación de sistemas multicíclicos, al menos parcialmente aromáticos depende preferentemente de si al menos un anillo aromático del sistema multicíclico contiene al menos un heteroátomo (convencionalmente N, O o S) en el anillo. Si está presente al menos uno de estos heteroátomos en este anillo, el sistema es preferentemente un "heteroarilo" (incluso si está presente un anillo carbocíclico aromático o no aromático adicional con o sin un heteroátomo opcionalmente como anillo presente adicionalmente del sistema multicíclico); si dicho heteroátomo no está presente en ninguno de los varios anillos opcionalmente aromáticos del sistema multicíclico, el sistema es preferentemente "arilo" (incluso si está presente un heteroátomo del anillo en un anillo no aromático presente opcionalmente de forma adicional del sistema multicíclico).

Dentro de los sustituyentes cíclicos se aplica preferentemente en consecuencia la siguiente prioridad de asignación: heteroarilo > arilo > cicloalifático.

- Para el objetivo de la descripción, los radicales monovalentes y polivalentes, por ejemplo, divalentes de hidrocarburo no se diferencian con respecto a la terminología, es decir, "C₁₋₃-alifático" incluye, dependiendo del sentido, por ejemplo -C₁₋₃-alquilo, -C₁₋₃-alqueno y -C₁₋₃-alquino y, por ejemplo -C₁₋₃-alqueno-, -C₁₋₃-alqueno- y -C₁₋₃-alquino-.

- Preferentemente, "alifático" es en cada caso un radical de hidrocarburo alifático, ramificado o no ramificado, saturado o monoinsaturado o poliinsaturado, no sustituido o monosustituido o polisustituido. Si el alifático está monosustituido o polisustituido, los sustituyentes se eligen independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NHS(=O)₁₋₂R₀, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. "Alifático" incluye así radicales de hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados, que pueden ser de cadena lineal o ramificada, es decir, alcanilos, alquenos y alquinos. En este contexto los alquenos tienen al menos un doble enlace C=C y los alquinos tienen al menos un triple enlace C≡C. Los alifáticos monovalentes no sustituidos preferidos incluyen -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂-CH₂CH₃ y -CH₂CH₂-CH₂CH₂CH₂CH₃; pero también -CH=CH₂, -C≡CH, -CH₂CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH₂C≡CH, -C≡CCH₃ y -CH=CHCH=CH₂. Los alifáticos divalentes no sustituidos preferidos incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)CH₂- y -CH₂CH₂-CH₂CH₂-; pero también -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂C≡C- y -C≡CCH₂-. Los alifáticos monovalentes sustituidos preferidos -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂CHOHCH₃, -CH₂OCH₃ y CH₂CH₂OCH₃. Los alifáticos divalentes sustituidos preferidos incluyen -CF₂-, -CF₂CF₂-, -CH₂CHOH-, -CHOHCH₂- y -CH₂CHOHCH₂-.

- Los alifáticos preferidos particularmente son metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

- Preferentemente, el cicloalifático es en cada caso un radical de hidrocarburo monocíclico o multicíclico, alifático (es decir, no aromático), saturado o monoinsaturado o poliinsaturado, no sustituido o monosustituido o polisustituido, El número de átomos de carbono en el anillo está preferentemente en el estado indicado (es decir, un "C₃₋₈-cicloalifático tiene preferentemente 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo). Para el objetivo de la descripción, "C₃₋₈-cicloalifático" es preferentemente un hidrocarburo cíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo, saturado o insaturado, pero no aromático, estando uno o dos átomos de carbono independientemente entre sí sustituidos opcionalmente por un heteroátomo S, N u O. Si el cicloalquilo es monosustituido o polisustituido, los sustituyentes se eligen independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NHS(=O)₁₋₂R₀, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. C₃₋₈-cicloalifático se elige ventajosamente de entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclohexenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también tetrahidropirano, dioxano, dioxolano, morfolino, piperidino, piperazino, pirazolinilo y pirrolidino.

Ciclohexilo y ciclohexilo son C₃₋₈-cicloalifáticos preferidos particularmente.

- Preferentemente, en relación con el "alifático" o "cicloalifático", se entiende que "monosustituido o polisustituido" significa una sustitución una o varias veces, por ejemplo una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces, de uno o más átomos de hidrógeno por -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OC₁₋₆-alquilo, -OC(=O)C₁₋₆-alquilo, -SH, -NH₂, -NHC₁₋₆-alquilo, -N(C₁₋₆-alquilo)₂, -C(=O)OC₁₋₆-alquilo o -C(=O)OH. Se prefieren los compuestos en los que "alifático sustituido" o "cicloalifático sustituido" significa alifático o cicloalifático sustituido por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Los sustituyentes preferidos particularmente son -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ y -C(=O)OH.

Se entiende que los radicales polisustituídos significan aquellos radicales que están polisustituídos, por ejemplo di- o trisustituídos, ya sea en átomos diferentes o en los mismos átomos, por ejemplo trisustituído en el mismo átomo C, como en el caso de $-\text{CF}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, o en diferentes lugares, como en el caso de $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. La polisustitución puede ser con los mismos o con diversos sustituyentes. A su vez, un sustituyente también puede opcionalmente estar sustituido; así $-\text{O}$ -alifático, entre otros, también incluye $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$. Es preferible que alifático o cicloalifático estén sustituidos por $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$ o $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Es muy preferible particularmente que alifático o cicloalifático estén sustituidos por $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ o $-\text{OC}_2\text{H}_5$.

10

Preferentemente, "arilo" en cada caso representa independientemente un sistema de anillo carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en este anillo, donde los radicales arilo pueden opcionalmente estar fusionados con sistemas de anillos saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos adicionalmente y cada radical arilo puede estar no sustituido o monosustituido o polisustituido, donde los sustituyentes en el arilo pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del arilo. Los arilos preferidos son fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluorantreno, fluoreno, indanilo y tetralinilo. Se prefieren particularmente fenilo y naftilo. Si el arilo es monosustituido o polisustituido, los sustituyentes en el arilo pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del arilo, y son elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CHO}$, $=\text{O}$, $-\text{R}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}$, $-\text{OR}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}_0$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}_0$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}_0$, $-\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{N}^+(\text{R}_0)_3$, $-\text{N}^+(\text{R}_0)_2\text{O}^-$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_0$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_0$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}_0$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{Si}(\text{R}_0)_3$, $-\text{PO}(\text{OR}_0)_2$. Los arilos sustituidos preferidos son 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo y 3,4-dimetilfenilo.

Preferentemente, el heteroarilo representa un radical aromático cíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes y son nitrógeno, oxígeno o azufre y el heterociclo puede estar no sustituido o monosustituido o polisustituido; donde en el caso de sustitución en el heterociclo los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo; y donde el heterociclo puede también formar parte de un sistema bicíclico o policíclico. Preferentemente, el "heteroarilo" se elige de entre el grupo que consiste en pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzoaxadiazolilo, benzotiazolilo, benzoaxazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo o oxadiazolilo, donde la unión puede ser por medio de cualquier miembro del anillo deseado y posible del radical heteroarilo. Si el heteroarilo es monosustituido o polisustituido, los sustituyentes en el heteroarilo pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo, y son elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CHO}$, $=\text{O}$, $-\text{R}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}$, $-\text{OR}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}_0$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}_0$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}_0$, $-\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{N}^+(\text{R}_0)_3$, $-\text{N}^+(\text{R}_0)_2\text{O}^-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}_0$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_0$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}_0$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{Si}(\text{R}_0)_3$, $-\text{PO}(\text{OR}_0)_2$; donde N átomos del anillo presentes opcionalmente pueden en cada caso estar oxidados (N-óxido).

Con respecto a "arilo" o "heteroarilo", "monosustituido o polisustituido" se entiende que significan una sustitución una o varias veces, por ejemplo, dos veces, tres veces, cuatro veces o cinco veces, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema del anillo.

50

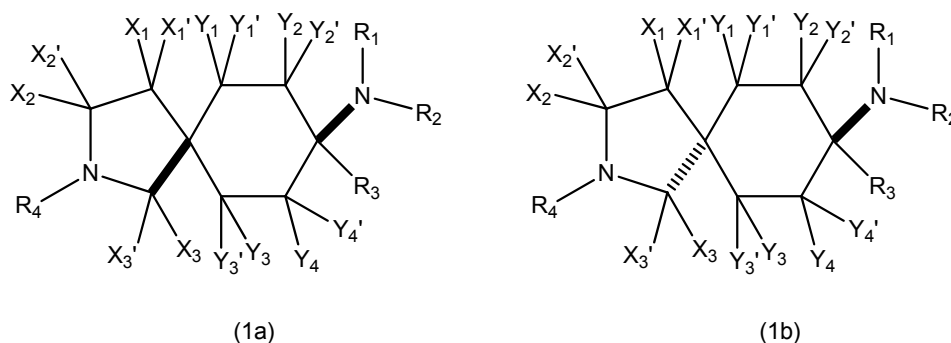
Los sustituyentes en el arilo y heteroarilo se eligen preferentemente en particular en cada caso independientemente entre sí de entre $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NHR}_0$, $-\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{N}^+(\text{R}_0)_3$, $-\text{N}^+(\text{R}_0)_2\text{O}^-$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}_0$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_0$, $-\text{CO}_2\text{R}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}_0$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NH}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $=\text{O}$ o $-\text{R}_0$. Los sustituyentes preferidos son $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{-alquilo}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{-alquilo}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}\text{-alquilo}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alquilo})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{-alquilo}$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$. Se prefieren los compuestos donde "arilo sustituido" o "heteroarilo sustituido" significa arilo o heteroarilo sustituido por $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$ o $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Los sustituyentes preferidos particularmente son $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar en forma de un estereoisómero individual o una mezcla del mismo, los compuestos libres y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables.

Con respecto al anillo espiro, los compuestos de acuerdo con la invención son isómeros en los que el patrón de sustitución en el sistema de anillo de ciclohexano espiro puede designarse también como cis/trans, Z/E o sin/anti.

Los "isómeros cis-trans" son un subgrupo de estereoisómeros (isómeros de configuración).

Los isómeros cis-trans del compuesto de la fórmula general (1) de acuerdo con la invención tienen la fórmula general (1a) o (1b):



5

La asignación de los dos estereoisómeros (1a) y (1b) de acuerdo con el patrón de sustitución en el isómero cis o trans es conocida por los expertos en la materia.

En una realización preferente el exceso de diastereómero del isómero cis es al menos el 50 % de, más preferentemente al menos el 75 % de, más preferentemente todavía al menos el 90 % de, con la máxima preferencia al menos el 95 % de y en particular al menos el 99 % de. En otra realización preferente, el exceso de diastereómero del isómero trans es al menos el 50 % de, más preferentemente al menos el 75 % de, más preferentemente todavía al menos el 90 % de, con la máxima preferencia al menos el 95 % de y en particular al menos el 99 % de.

15 Los procedimientos adecuados para la separación de los isómeros (diastereómeros) son conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos que pueden mencionarse son cromatografía de columna, HPLC preparatoria y procedimientos de cristalización.

Por otra parte, un experto en la materia reconoce que los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser 20 quirales o aquirales, dependiendo del patrón de sustitución.

Si los compuestos de acuerdo con la invención son quirales, están preferentemente en forma del racemato o en una forma concentrada de un enantiómero. En una realización preferente el exceso de enantiómero (ee) del enantiómero S es al menos del 50 % de ee, más preferentemente al menos el 75 % de ee, más preferentemente todavía al menos el 90 % de ee, con la máxima preferencia al menos el 95 % de ee y en particular al menos el 99 % de ee. En otra realización preferente el exceso de enantiómero (ee) del enantiómero R es al menos 50 % de ee, más preferentemente al menos 75 % de ee, más preferentemente todavía al menos 90 % de ee, con la máxima preferencia al menos 95 % de ee y en particular al menos 99 % de.

30 Los procedimientos adecuados para la separación de los enantiómeros son conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos que pueden mencionarse son HPLC preparatoria en fases estacionarias quirales y conversión en productos intermedios diastereoméricos. La conversión en productos intermedios diastereoméricos puede realizarse, por ejemplo, como formación de sal con la ayuda de ácidos quirales, enantioméricamente puros. Después de la separación de los diastereómeros formados de esta manera, la sal puede convertirse de nuevo a continuación 35 en la base libre o en otra sal.

Si no se especifica expresamente, cualquier referencia a los compuestos de acuerdo con la invención incluye todos los isómeros (por ejemplo, estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros) en cualquier proporción de mezclado deseada.

40

Si no se especifica expresamente, cualquier referencia a los compuestos de acuerdo con la invención incluye los compuestos libres (es decir, las formas que no están en forma de una sal) y todas las sales fisiológicamente aceptables.

45 Para el objetivo de la descripción, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención están en forma de sales con aniones o ácidos del compuesto en particular con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente aceptables, en particular cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos.

Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido 50 bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido sacárico, ácido monometilsebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. El clorhidrato, el citrato y el hemicitrato son particularmente preferidos.

Las sales fisiológicamente aceptables con cationes o bases son sales del compuesto en particular -como el anión con al menos un catión preferentemente inorgánico- que son fisiológicamente aceptables, en particular cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren particularmente sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, pero también se prefieren particularmente sales de amonio, aunque en particular sales de (mono)- o (di)sodio, (mono)- o (di)potasio, magnesio o calcio.

Los compuestos de acuerdo con la invención se definen por sustituyentes, por ejemplo, por R_1 , R_2 y R_3 (sustituyentes de la 1ª generación), que a su vez están opcionalmente sustituidos (sustituyentes de la 2ª generación). Dependiendo de la definición, estos sustituyentes de los sustituyentes pueden estar a su vez de nuevo sustituidos (sustituyentes de la 3ª generación). Por ejemplo, si $Y_1 = -R_0$, donde $R_0 = -C_{1-8}$ -alifático (sustituyente de la 1ª generación), $-C_{1-8}$ -alifático puede estar a su vez sustituido, por ejemplo, por $-OR_0$, donde $R_0 =$ -arilo (sustituyente de la 2ª generación). El grupo funcional $-C_{1-8}$ -alifático-O-arilo procede de esta operación. -Arilo puede a su vez estar sustituido de nuevo, por ejemplo, por -Cl (sustituyente de la 3ª generación). El grupo funcional $-C_{1-8}$ -alifático-O-aril-Cl procede en conjunto de esta operación.

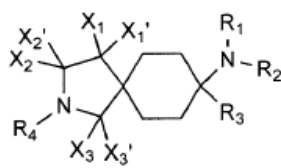
En una realización preferente, sin embargo, los sustituyentes de la 3ª generación no pueden ser sustituidos de nuevo, es decir, no existen sustituyentes de la 4ª generación.

En otra realización preferente, sin embargo, los sustituyentes de la 2ª generación no pueden ser sustituidos de nuevo, es decir, no existen ya sustituyentes de la 3ª generación. En otras palabras, en esta realización los grupos funcionales para R_0 a R_{10} pueden en cada caso estar opcionalmente sustituidos, aunque los sustituyentes en particular no pueden a su vez ser sustituidos de nuevo.

En otra realización preferente los sustituyentes de la 1ª generación ya no pueden ser sustituidos de nuevo, es decir, no existen sustituyentes de la 2ª ni sustituyentes de la 3ª generación. En otras palabras, en esta realización los grupos funcionales para R_0 a R_{10} en cada caso no pueden ser sustituidos.

Los compuestos preferidos son aquellos en los que "alifático sustituido" o "cicloalifático sustituido" significa alifático o cicloalifático sustituido por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂; y "arilo sustituido" o "heteroarilo sustituido" significa arilo o heteroarilo sustituido por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂ en forma del racemato; los enantiómeros, diastereómeros, mezclas de los enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; las bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente aceptables.

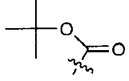
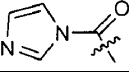
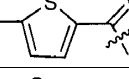
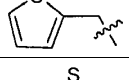
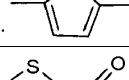
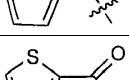
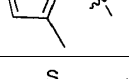
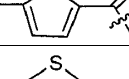
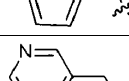
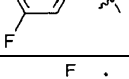
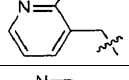
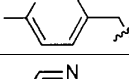
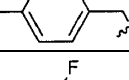
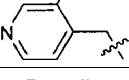
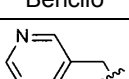
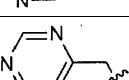
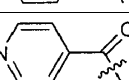
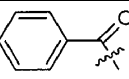
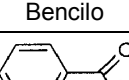
Los compuestos muy particularmente preferidos son aquellos de acuerdo con la siguiente fórmula estructural (A), donde los radicales tienen los significados descritos en la siguiente tabla y los compuestos pueden estar en forma de un estereoisómero individual o una mezcla de los mismos, los compuestos libres y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables.



(A)


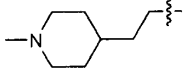
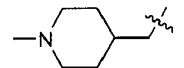
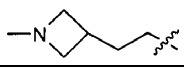
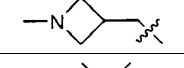
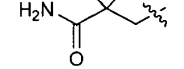
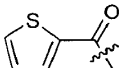
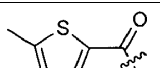
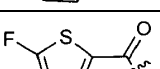
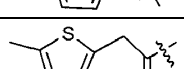
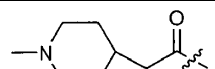

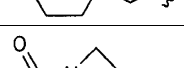
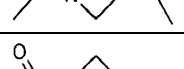
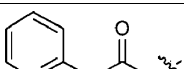
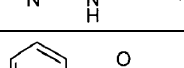
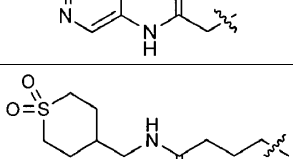
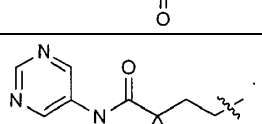
| Ej. | R_1 | R_2 | R_3 | X_1/X_1' | X_2/X_2' | X_3/X_3' | R_4 |
|------|-----------------|-----------------|-----------|------------|------------|------------|---------|
| 1; 2 | CH ₃ | CH ₃ | Bencilo | H/H | H/H | H/H | |
| 3 | CH ₃ | CH ₃ | Bencilo | H/H | H/H | H/H | Bencilo |
| 4; 5 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | |
| 6 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | |
| 7 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | Bencilo |

| Ej. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X ₁ /X ₁ ' | X ₂ /X ₂ ' | X ₃ /X ₃ ' | R ₄ |
|--------|-----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| 8 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | |
| 9 | CH ₃ | CH ₃ | Bencilo | H/H | H/H | H/H | |
| 10 | CH ₃ | CH ₃ | Bencilo | H/H | H/H | H/H | |
| 11; 12 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H | |
| 13 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | |
| 14; 15 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | Bencilo |
| 16 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | Bencilo |
| 17 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | |
| 18 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | |
| 19 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | |
| 20 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | |
| 21 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | Fenilo |
| 22 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | |
| 23 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | |
| 24 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | |
| 25 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | |
| 26 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | |
| 27 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | |
| 28; 29 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | |
| 30 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | |
| 31 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | Fenilo |

| Ej. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X ₁ /X ₁ ' | X ₂ /X ₂ ' | X ₃ /X ₃ ' | R ₄ |
|-----|-----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|
| 32 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 33 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 34 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 35 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 36 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 37 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 38 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Thienyt | H/H | H/H | H/H |  |
| 39 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 40 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 41 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 42 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 43 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 44 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 45 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 46 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | Bencilo |
| 47 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 48 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 49 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 50 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 51 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H | Bencilo |
| 52 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |

| Ej. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X ₁ /X ₁ ' | X ₂ /X ₂ ' | X ₃ /X ₃ ' | R ₄ |
|--------|--|-----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| 53 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H | |
| 54 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H | |
| 55 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H | |
| 56 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H | |
| 57 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H | |
| 58 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | |
| 59 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | Bencilo |
| 60 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | |
| 61 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | |
| 62 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | |
| 63 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | |
| 64 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | Bencilo |
| 65 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | |
| 66 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | Bencilo |
| 67 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | |
| 68 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | Bencilo |
| 69; 70 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | Bencilo |
| 71; 72 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | H/H | H/H | Bencilo |
| 73; 74 | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | |
| 75; 76 | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | |
| 77 | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | Bencilo |

| Ej. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X ₁ /X ₁ ' | X ₂ /X ₂ ' | X ₃ /X ₃ ' | R ₄ |
|----------|--|-----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| 78; 79 | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | | Fenilo | H/H | H/H | H/H | |
| 80, 81 | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | | Fenilo | H/H | H/H | H/H | |
| 82, 83 | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ - | | Fenilo | H/H | H/H | H/H | Bencilo |
| 84 | CH ₃ | CH ₃ | H/H | H/H | H/H | =O | Bencilo |
| 85 | CH ₃ | CH ₃ | H/H | H/H | H/H | =O | |
| 86; 87 | CH ₃ | CH ₃ | Bencilo | H/H | H/H | =O | Bencilo |
| 88; 89 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | =O | H/H | |
| 90; 91 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | =O | H/H | |
| 92; 93 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | =O | H/H | |
| 94; 95 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | =O | H/H | |
| 96; 97 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | =O | H/H | |
| 98; 99 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | =O | H/H | Bencilo |
| 100; | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | =O | H/H | |
| 101; 102 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | Bencilo |
| 103; 104 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| 105; 106 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| 107; 108 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| 109 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| 110 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | |
| 111 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | |
| 112 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | |
| 113 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H | |


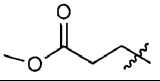

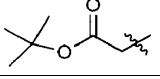

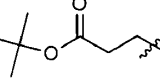
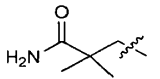

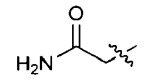

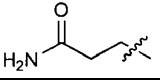

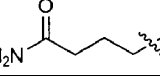

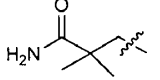

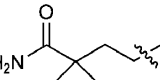

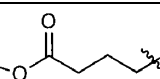

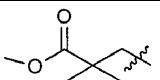
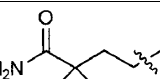
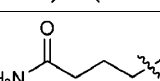
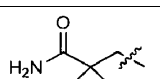



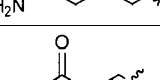

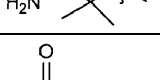

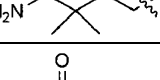

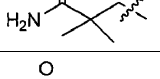
| Ej. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X ₁ /X ₁ ' | X ₂ /X ₂ ' | X ₃ /X ₃ ' | R ₄ |
|----------|-----------------|-----------------|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|
| 114 | CH ₃ | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H | Bencilo |
| 115 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | =O | H/H |  |
| 116 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | =O | H/H |  |
| 117 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | =O | H/H |  |
| 118 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | =O | H/H |  |
| 119 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| 120 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 121 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 122 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 123 | CH ₃ | CH ₃ | n-Butilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 124; 128 | CH ₃ | CH ₃ | n-Butilo | H/H | =O | H/H | Bencilo |
| 125 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 126 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 127 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| 129 | CH ₃ | CH ₃ | 2-Tienilo | H/H | H/H | H/H |  |
| SC-1001 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1002 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1003 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1004 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |


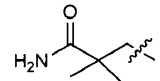

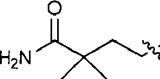
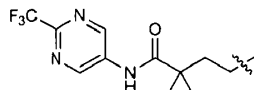
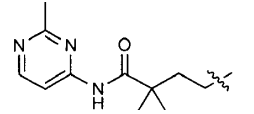

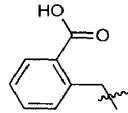
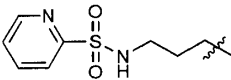
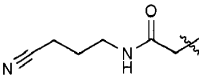
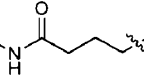
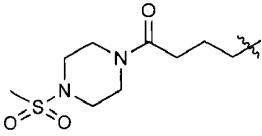
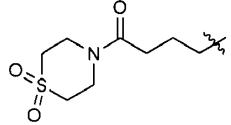
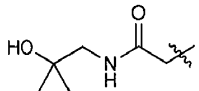
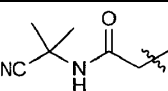
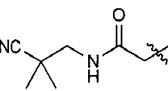
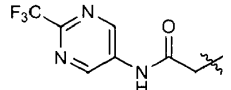
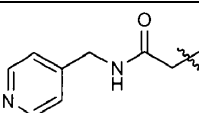
| Ej. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X ₁ /X ₁ ' | X ₂ /X ₂ ' | X ₃ /X ₃ ' | R ₄ |
|---------|-----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| SC-1005 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1006 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | =O | H/H | |
| SC-1007 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | =O | H/H | |
| SC-1008 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | =O | H/H | |
| SC-1009 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | =O | H/H | |
| SC-1010 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | =O | H/H | |
| SC-1011 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | =O | H/H | |
| SC-1012 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | =O | H/H | |
| SC-1013 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | =O | H/H | |
| SC-1014 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1015 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1016 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1017 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1018 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1019 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1020 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1021 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1022 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1023 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |

| Ej. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X ₁ /X ₁ ' | X ₂ /X ₂ ' | X ₃ /X ₃ ' | R ₄ |
|---------|-----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| SC-1024 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1025 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1026 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1027 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1028 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1029 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1030 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1031 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1032 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1033 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H | |
| SC-1034 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H | |
| SC-1035 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1036 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1037 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1038 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1039 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |

| Ej. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X ₁ /X ₁ ' | X ₂ /X ₂ ' | X ₃ /X ₃ ' | R ₄ |
|---------|-----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| SC-1040 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1041 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1042 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | =O | H/H | |
| SC-1043 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | =O | H/H | |
| SC-1044 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1045 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1046 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | =O | H/H | |
| SC-1047 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | =O | H/H | |
| SC-1048 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1049 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1050 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1051 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1052 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1053 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1054 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1055 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1056 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1057 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1058 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |

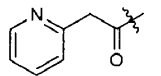
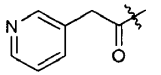
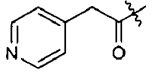
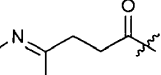
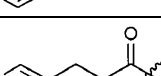

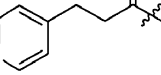
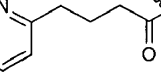
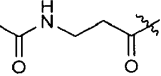
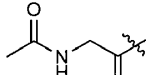
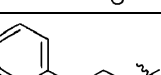
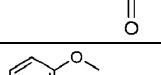
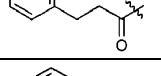
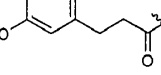
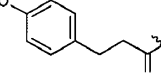
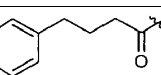
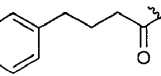
| Ej. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X ₁ /X ₁ ' | X ₂ /X ₂ ' | X ₃ /X ₃ ' | R ₄ |
|------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| SC-1059 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1060 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1061 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1062 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1063 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1064 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1065 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1066 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1067 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1068 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1069; SC-1070 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | Fenilo |
| SC-1071 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1072 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1073 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1074 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1075 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1076 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1077 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1078 | CH ₃ | CH ₃ | | H/H | =O | H/H | |

| Ej. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X ₁ /X ₁ ' | X ₂ /X ₂ ' | X ₃ /X ₃ ' | R ₄ |
|-----------------|-----------------|-----------------|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|
| SC-1079 | CH ₃ | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1080 | CH ₃ | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1081 | CH ₃ | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1082 | H | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1083 | H | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1084 | H | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1085 | H | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1086 SC-1088 | H | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1087 | H | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1089 | CH ₃ | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1090 | CH ₃ | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1091 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1092 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1093 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1094 | CH ₃ | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1095 | CH ₃ | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1096 | CH ₃ | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1097 | CH ₃ | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1098 | CH ₃ | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |

| Ej. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X ₁ /X ₁ ' | X ₂ /X ₂ ' | X ₃ /X ₃ ' | R ₄ |
|-----------------|-----------------|-----------------|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|
| SC-1099 SC-1101 | CH ₃ | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1100 | CH ₃ | CH ₃ |  | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1102 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1103 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1104 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | Bencilo/ | =O | H/H |  |
| SC-1107 SC-1108 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1109 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1110 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1111 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1112 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1113 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1114 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1115 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1116 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1117 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1118 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |

| Ej. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X ₁ /X ₁ ' | X ₂ /X ₂ ' | X ₃ /X ₃ ' | R ₄ |
|---------|-----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| SC-1119 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1120 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1123 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1124 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1125 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1126 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1127 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1128 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1129 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1130 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1131 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1132 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1133 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1134 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1135 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1136 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |

| Ej. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X ₁ /X ₁ ' | X ₂ /X ₂ ' | X ₃ /X ₃ ' | R ₄ |
|---------|-----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| SC-1137 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1138 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1139 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1140 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1141 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1142 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1145 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1146 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1147 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1148 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1149 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1150 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1151 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1152 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1153 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1154 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |

| Ej. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X ₁ /X ₁ ' | X ₂ /X ₂ ' | X ₃ /X ₃ ' | R ₄ |
|---------|-----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|
| SC-1155 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| SC-1156 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| SC-1157 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| SC-1158 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| SC-1159 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| SC-1160 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| SC-1161 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| SC-1162 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| SC-1163 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| SC-1164 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| SC-1165 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| SC-1166 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| SC-1167 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| SC-1168 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| SC-1169 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | H/H | H/H |  |
| SC-1170 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |
| SC-1171 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H |  |

| Ej. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X ₁ /X ₁ ' | X ₂ /X ₂ ' | X ₃ /X ₃ ' | R ₄ |
|---------|-----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| SC-1172 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1173 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1174 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1175 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC1176 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1177 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1178 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1179 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1180 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1181 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1182 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1183 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1184 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1185 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |

| Ej. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | X ₁ /X ₁ ' | X ₂ /X ₂ ' | X ₃ /X ₃ ' | R ₄ |
|---------|-----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| SC-1186 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1187 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1189 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1190 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1191 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1192 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1193 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1194 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1195 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1198 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1199 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1200 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |
| SC-1201 | CH ₃ | CH ₃ | Fenilo | H/H | =O | H/H | |

en forma de un estereoisómero individual o mezcla de los mismos, los compuestos libres y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención actúan, por ejemplo, en el receptor ORL1 relevante en relación con varias enfermedades, de manera que son adecuados como un compuesto activo farmacéutico en un medicamento.

Por tanto, la invención también proporciona medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención y opcionalmente aditivos y/o sustancias auxiliares y/u opcionalmente compuestos activos adicionales adecuados.

Los medicamentos de acuerdo con la invención opcionalmente contienen, además de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados, es decir, también materiales de vehículo, rellenos, disolventes, diluyentes, tintes y/o aglutinantes, y pueden administrarse en formas de medicamento líquido a

modo de soluciones en inyección, gotas o zumos, como formas de medicamentos semisólidos en forma de gránulos, comprimidos, píldoras, parches, cápsulas, apósitos/apósitos en nebulizador o aerosoles. La elección de sustancias auxiliares etc. y las cantidades de las mismas que se emplearán dependen de si el medicamento se administraría por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo, en la piel, las membranas mucosas o en los ojos. Las formulaciones en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, gránulos, gotas, zumos y jarabe son adecuadas para administración oral, las soluciones, suspensiones, formulaciones en seco fáciles de reconstituir y nebulizadores son adecuadas para administración parenteral, tópica e inhaladora. Los compuestos de acuerdo con la invención en depósito, en forma disuelta o en un apósito, opcionalmente con la adición de agentes que promueven la penetración a través de la piel, son formulaciones adecuadas para administración percutánea. Las formas de formulación que pueden usarse por vía oral o percutánea pueden liberar los compuestos de acuerdo con la invención de forma retardada. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse también en formas de depósitos parenterales a largo plazo como, por ejemplo, implantes o bombas implantadas. En principio, pueden añadirse otros compuestos activos adicionales conocidos por los expertos en la materia a los medicamentos de acuerdo con la invención.

15 La cantidad de compuesto activo que se administrará a los pacientes varía según el peso del paciente, el modo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Convencionalmente se administran de 0,00005 a 50 mg/kg, preferentemente de 0,001 a 0,5 mg/kg de al menos un compuesto de acuerdo con la invención.

20 Para todas las formas anteriores de los medicamentos de acuerdo con la invención, es preferible en particular que el medicamento contenga también, además de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, un compuesto activo adicional, en particular un opiode, preferentemente un opiode potente, en particular morfina, o un anestésico, preferentemente hexobarbital o halotano.

25 En una forma preferente del medicamento, un compuesto de acuerdo con la invención contenido en el mismo está en forma de un diastereómero y/o enantiómero puro.

El receptor ORL1 se ha identificado en particular en el episodio del dolor. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse consiguientemente para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

Por tanto, la invención proporciona también el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dolor, en particular dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

35 La invención proporciona también el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, de estrés y síndromes asociados con estrés, depresión, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síntomas de abstinencia, consumo abusivo y dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, acúfenos, prurito, migraña, deterioro de la audición, ausencia de motilidad intestinal, deterioro en la ingesta de alimentos, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico o para coadministración en tratamiento con un analgésico opiode o con un anestésico, para diuresis o antinatriuresis, ansiólisis, para modulación de la actividad motora, para modulación de la secreción de neurotransmisores y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas asociadas con los mismos, para tratamiento de síntomas de abstinencia y/o para reducción de la adicción potencial de opioides.

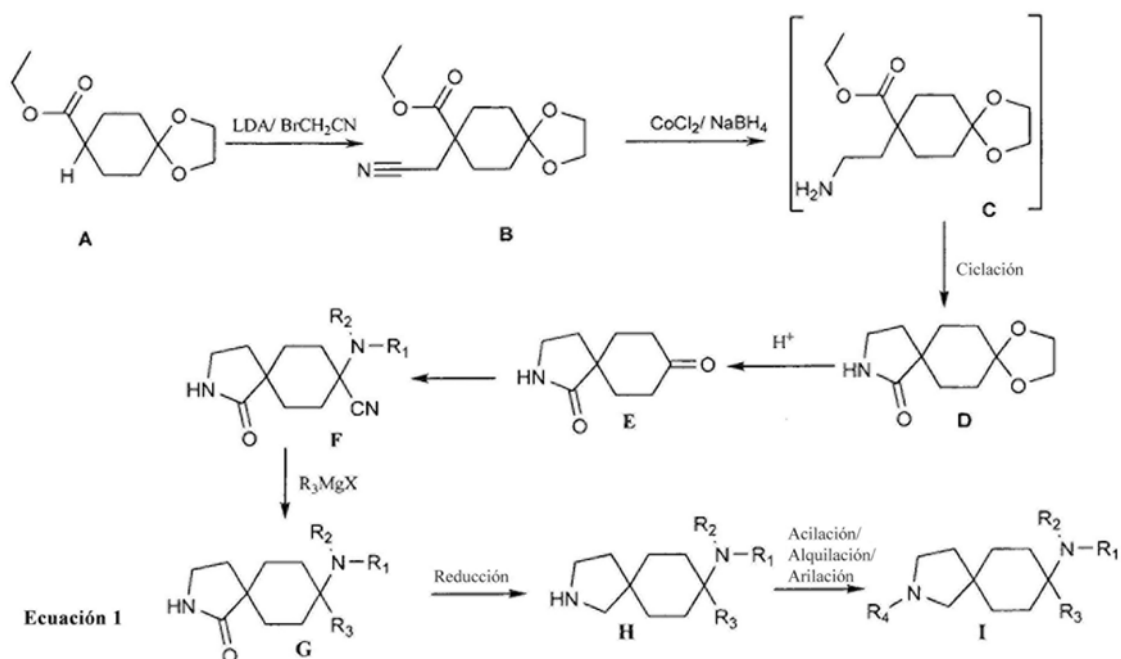
En este contexto, en uno de los usos anteriores puede ser preferible un compuesto que se use en forma de un diastereómero y/o enantiómero puro, un racemato o una mezcla no equimolar o equimolar de los diastereómeros y/o enantiómeros.

50 La invención proporciona también un procedimiento para el tratamiento, en particular en una de las indicaciones mencionadas anteriormente, de un mamífero no humano o un ser humano que necesita el tratamiento del dolor, en particular dolor crónico, mediante la administración de una dosis terapéuticamente activa de un compuesto de acuerdo con la invención, o de un medicamento de acuerdo con la invención.

55 La invención proporciona también un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención tal como se describe en la descripción y los ejemplos siguientes.

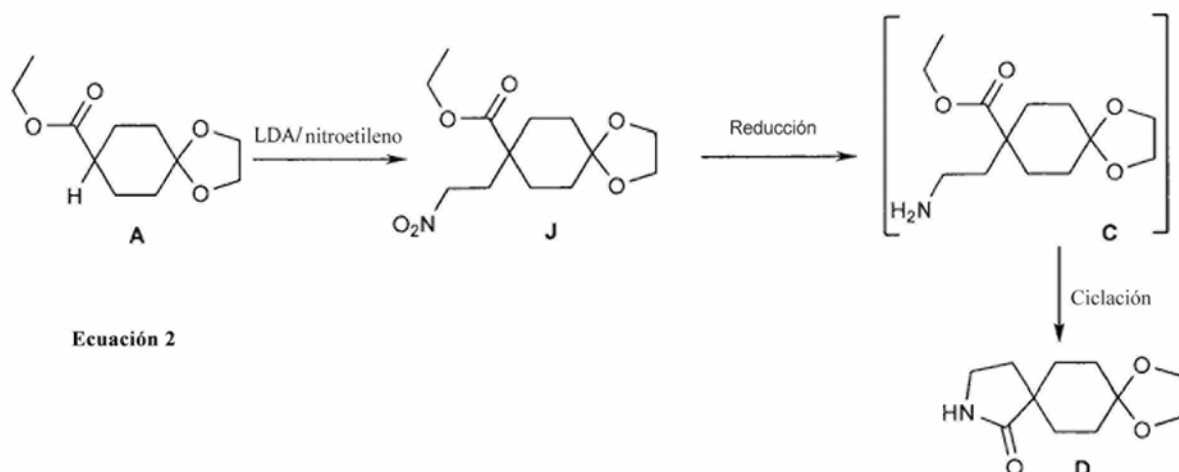
Ecuaciones de síntesis general:

60 En una realización preferente la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención se rige por la siguiente ecuación de síntesis general:



En la etapa 1 el compuesto A (documento WO2007079930) se convierte en el nitrilo B en condiciones básicas (documento WO2007127763; Reimann, Eberhard *et al.*, Archiv der Pharmazie (Weinheim, Alemania) (1988), 5 321(12), 935-41). La reducción del nitrilo B se realiza, por ejemplo, con boruro de cobalto (documento WO2007127763), con ciclación espontánea del producto C intermedio en la lactama D. La lactama D es desprotegida en condiciones ácidas (nitrato de cerio y amonio/acetronitrilo/agua (I. Márko *et al.*, Angew. Chem. 1999, 111, 3411-3413; Tetrahedron 2003, 59, 8989-8999), complejo de cloruro de paladio-bis-acetonitrilo/acetona (B. H. Lipshutz *et al.*, Tetrahedron Lett. 1985, 26, 705-708), yoduro de sodio/cloruro de cerio (III)/acetronitrilo (E. Marcantoni *et al.*, J. Org. Chem. 1997, 62, 4183-4184) y tiourea/etanol/agua (S. Majumdar, A. Bhattacharjya, J. Org. Chem. 10 1999, 64, 5682-5685) y a continuación se convierte en el nitrilo F en una reacción de Strecker (documentos WO2008101660, WO2008009415). El nitrilo F reacciona en una reacción de Bruylants (D. Alberti *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 4321-4325) con un reactivo de Grignard para proporcionar el compuesto de la fórmula general G. Los compuestos de la fórmula general G se reducen por procedimientos conocidos en la bibliografía, por ejemplo, 15 con hidruro de aluminio y litio (Wang, Jun *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 131(23), 8066-8076; 2009; Bhandari, Kalpana *et al.*, Chemistry & Industry (Londres, Reino Unido), (17), 547-8; 1990). Por procedimientos conocidos en la bibliografía, los compuestos de la fórmula general H se someten a alquilación (Hutchins, Robert O, Markowitz, Morris J. Org. Chem. 46(17), 3571-4; 1981; Setaki, Despina *et al.*, Bioorg. Chem, 34(5), 248-273; 2006; Stamatiou, G. *et al.*; Bioorg. & Med. Chem. Lett. 11(16), 2137-2142; 2001), arilación (documentos WO2007070826, US7157456, 20 WO2002085838) y acilación (documento WO2008034731, WO2008036755, US20070117824, WO2007030061) en el nitrógeno. Alternativamente, el compuesto G puede también someterse primero a alquilación o arilación y posteriormente reducirse. Por esta vía de síntesis se forman un diastereómero polar y uno no polar de la fórmula general G, aunque preferentemente el diastereómero polar G.

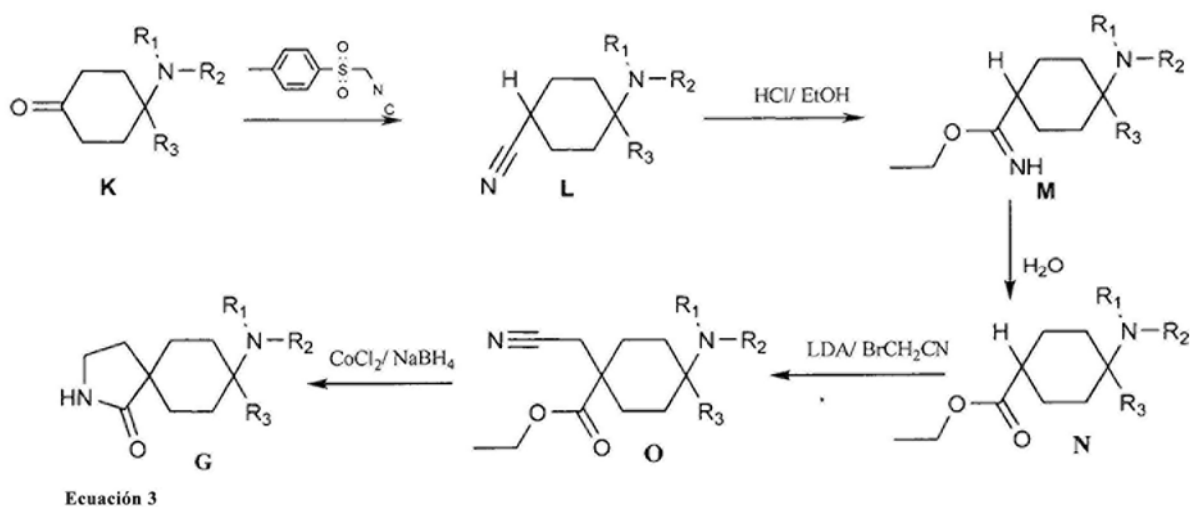
25 En otra realización preferente la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención se rige por la siguiente ecuación de síntesis general:



En la etapa 1 el compuesto A (documento WO2007079930) se convierte en el compuesto nitro J en condiciones básicas y a continuación se reduce (G.H. Posner, D.R. Crouch, Tetrahedron 1990, 46, 7509-7530; R.J. Flintoft *et al.*, 5 Tetrahedron Lett. 1999, 44, 4485-4488; E.A. Krafft *et al.*, Synthesis 2005, 3245-3252). Se lleva a cabo una reacción adicional del compuesto D tal como se describe en la ecuación 1.

En otra realización preferente la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención se rige por la siguiente ecuación de síntesis general:

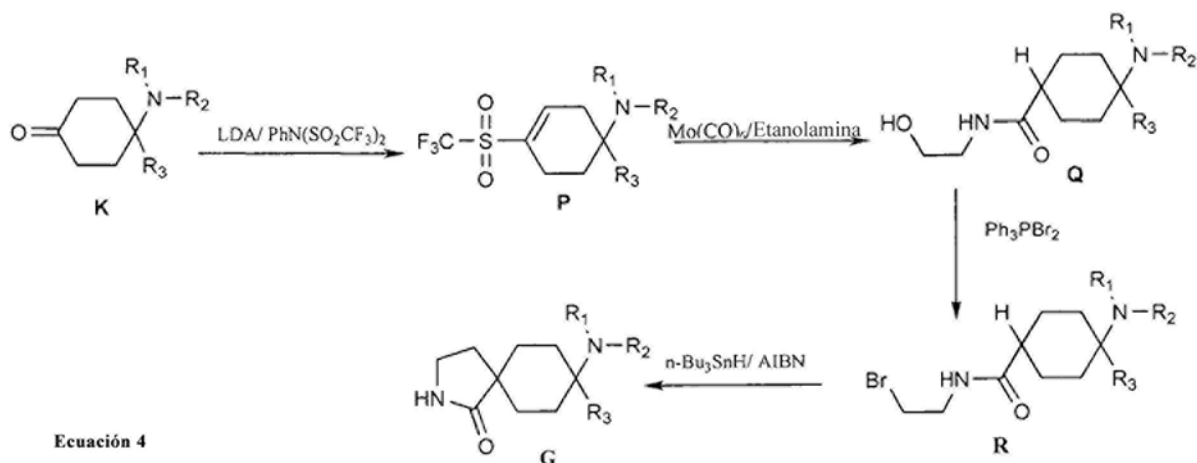
10



En la etapa 1 las cetonas de la fórmula general K (sintetizadas de forma análoga a los documentos WO2006/031610 y US6573386) se convierten en nitrilos de la fórmula general L con TosMIC (Van Leusen, Daan *et al.*, Organic Reactions (Hoboken, NJ, Estados Unidos), 57, 2001). El nitrilo L se convierte en el éster imido M en una reacción de Pinner (Whitlock, Gavin A. *et al.*, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 18(9), 2930-2934, 2008; Geffken, Detlef *et al.*, Archiv der Pharmazie (Weinheim, Alemania), 321(1), 45-9; 1988) y a continuación se hidroliza (documento US2002/58687). El éster N se convierte en el nitrilo O en condiciones básicas, como el éster A en la ecuación 1. El nitrilo O se reduce en condiciones conocidas en la bibliografía y se cicla en la lactama G (documento WO2007127763). Por esta vía de síntesis se forman un diastereómero polar y uno no polar de la fórmula general G. Se lleva a cabo una reacción adicional de compuesto G tal como se describe en la ecuación 1.

En otra realización preferente la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención se rige por la siguiente ecuación de síntesis general:

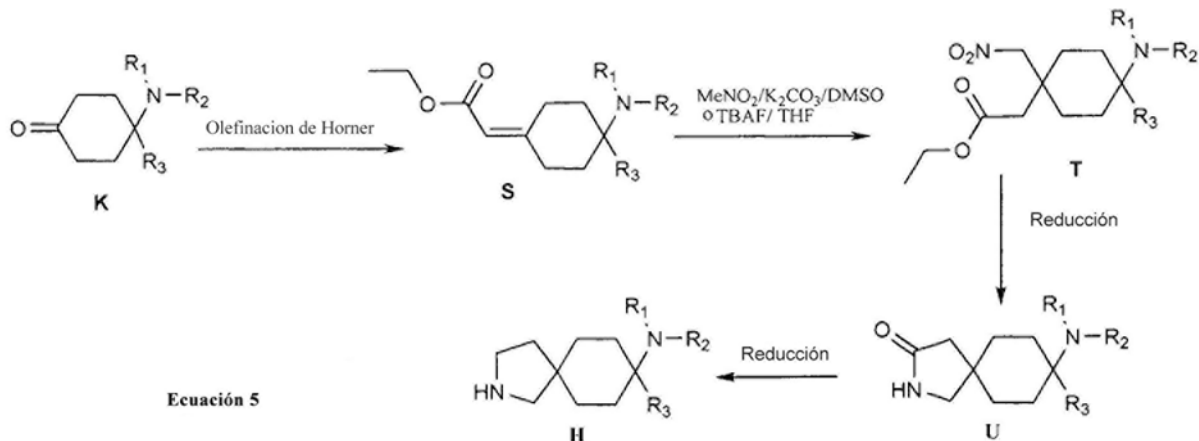
25



En la etapa 1 las cetonas de la fórmula general K (sintetizadas de forma análoga a los documentos WO2006/031610 y US6573386) se convierten en triflato de enol (P) (documento WO2009111056). La aminocarbonilación con etanolamina procede en condiciones extremadamente ligeras (O. Lagerlund *et al.*, Tetrahedron 2009, 65, 7646-7652; A.I. Meyers *et al.*, Tetrahedron Lett. 1991, 33, 1181-1184). El alcohol Q se convierte en un derivado de bromo de la fórmula general R en condiciones conocidas en la bibliografía (Van der Mey, Margaretha *et al.*, J. Med. Chem. 45(12), 2520-2525; 2002). A continuación, se realiza una ciclación exo-trig entre un radical primario y un derivado de ácido carboxílico α,β insaturado para proporcionar el compuesto G (T.J. Murray *et al.* Tetrahedron 1995, 51, 635-640). Por esta vía de síntesis se forman un diastereómero polar y uno no polar de la fórmula general G. Se lleva a cabo una reacción adicional del compuesto G tal como se describe en la ecuación 1.

En otra realización preferente la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención se rige por la siguiente ecuación de síntesis general:

15



En la etapa 1 las cetonas de la fórmula general K (sintetizadas de forma análoga a los documentos WO2006/031610 y US6573386) se convierten en los compuestos S en una olefinación de Horner conocida en la bibliografía (Wadsworth, W. S, Jr. *et al.*, Organic Syntheses, 45, 1965). Los compuestos de la fórmula general S se hacen reaccionar con nitrometano en una adición de Michael para proporcionar el compuesto T (documentos US5091567; WO2008/129007; J.S. Bryans *et al.*, J. Med. Chem. 1998, 41, 1838-1845). El compuesto nitro T se reduce en condiciones conocidas en la bibliografía y se somete a ciclación in situ para proporcionar la lactama U (G.H. Posner, D.R. Crouch, Tetrahedron 1990, 46, 7509-7530; R.J. Flintoft *et al.*, Tetrahedron Lett. 1999, 44, 4485-4488; E.A. Krafft *et al.*, Synthesis 2005, 3245-3252). Mediante reducción de U se obtienen los compuestos objetivo de la fórmula general H (Wang, Jun *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 131(23), 8066-8076; 2009; Bhandari, Kalpana *et al.*, Chemistry & Industry (Londres, Reino Unido), (17), 547-8; 1990). Por esta vía de síntesis se forman un diastereómero polar y uno no polar de la fórmula general U. Por procedimientos conocidos en la bibliografía, los compuestos de la fórmula general H se someten a alquilación (Hutchins, Robert O, Markowitz, Morris J. Org. Chem. 46(17), 3571-4; 1981; Setaki, Despina *et al.*, Bioorg. Chem. 34(5), 248-273; 2006; Stamatiou, G. *et al.*; Bioorg. & Med. Chem. Lett. 11(16), 2137-2142; 2001), arilación (documento WO2007070826, US7157456, WO2002085838) y acilación (documento WO2008034731, WO2008036755, US20070117824, WO2007030061) en el nitrógeno. Alternativamente, el

compuesto U puede también someterse primero a alquilación o arilación y posteriormente reducirse.

Con respecto a detalles adicionales de la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención, en particular con respecto a la síntesis de eductos adecuados, se hace referencia además al alcance completo de los documentos
 5 WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2006/018184, WO2006/108565, WO2007/124903, WO2008/004915 y WO2008/009416. Un experto en la materia reconocerá que las unidades de educto adecuadas para la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse de forma análoga a las ecuaciones de síntesis y los ejemplos de realización descritos en estas publicaciones.

10 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención en más detalle, pero no deben interpretarse como limitativos.

15 Los rendimientos de los compuestos preparados no están optimizados. Todas las temperaturas son no corregidas. El término "CM" significa cloruro de metileno. El término "equivalente" significa cantidad de sustancia equivalente, "p.f." punto de fusión o intervalo de fusión, "descomp." descomposición, "t.a." temperatura ambiente, (23 ± 7 °C) "abs." absoluto (anhidro), "rac." racémico, "conc." concentrado, "min" minutos, "h" horas, "d" días, "%vol." porcentaje en volumen, "% peso" porcentaje en peso, y "M" es una concentración expresada en mol/l.

20 Se empleó gel de sílice 60 (0,040-0,063 mm) de E. Merck, Darmstadt como fase estacionaria para la cromatografía de columna. Las investigaciones de cromatografía de capa fina se realizaron con placas precubiertas HPTLC, gel de sílice 60 F 254 de E. Merck, Darmstadt. Las proporciones de mezclado de las fases móviles para las investigaciones de cromatografía se expresan siempre en volumen/volumen.

25 Todos los materiales de partida, que no se describen explícitamente, estaban disponibles en el mercado (los detalles de proveedores como, por ejemplo, Acros, Aldrich, Bachem, Butt Park, Enamine, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, Oakwood, etc. se pueden encontrar en la bases de datos Symyx® Available Chemicals Database de MDL, San Ramon, EE. UU. o la base de datos SciFinder® de ACS, Washington DC, EE. UU.,
 30 respectivamente, por ejemplo) o su síntesis ya se ha descrito con precisión en la bibliografía especializada (las pautas experimentales se pueden encontrar en la base de datos Reaxys® de Elsevier, Ámsterdam, NL o la base de datos SciFinder® de ACS, Washington DC, EE. UU., respectivamente, por ejemplo) o pueden prepararse usando los procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia.

35 Las relaciones de mezcla de disolventes o eluyentes para cromatografía se especifican en v/v.

Todos los productos intermedios y compuestos ejemplares se caracterizaron analíticamente por medio de espectroscopía de RMN ^1H . Además, se llevaron a cabo análisis por espectrometría de masas (MS, m/z para $[\text{M}+\text{H}]^+$) para todos los compuestos ejemplares y productos intermedios seleccionados.

40

Abreviaturas adicionales:

| | |
|------------------|---|
| ac. | acuoso/a |
| salmuera | solución acuosa saturada de cloruro sódico |
| 45 CC | cromatografía en columna |
| DCM | diclorometano |
| DIPEA | N,N-diisopropiletilamina |
| DMF | N,N-dimetilformamida |
| Et | Etilo |
| 50 Éter | éter dietílico |
| EtOAc, AE | acetato de etilo |
| EtOH | etanol |
| H ₂ O | agua |
| HATU | O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato |
| 55 Me | Metilo |
| m/z | relación de masa respecto a carga |
| MeOH | metanol |
| MeCN | acetronitrilo |
| min | minutos |
| 60 MS | espectrometría de masa |
| NIS | N-yodo-succinimida |
| NEt ₃ | trietilamina |
| PE | Éter de petróleo (60-80°C) |
| MR | mezcla de reacción |
| 65 TA | temperatura ambiente |
| sat. | saturado/a |

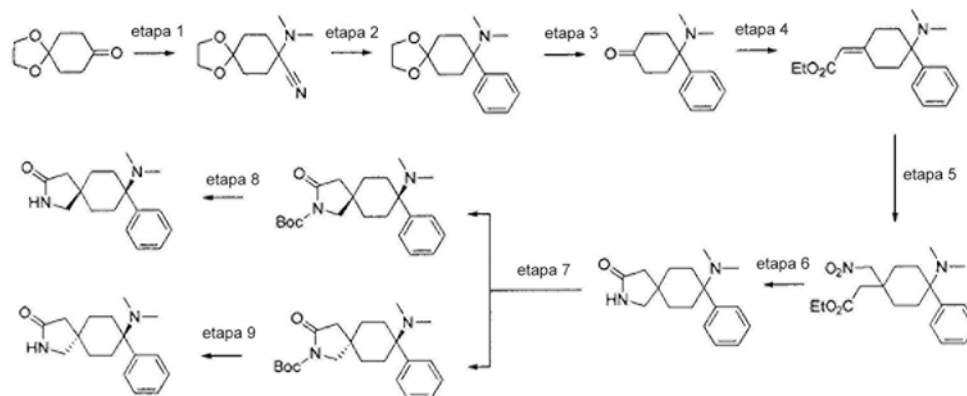
sol. solución
THF tetrahidrofurano
v/v volumen a volumen

5 Instrucciones de síntesis

Bloques fundamentales

• Síntesis de 8-(dimetilamino)-8-(fenil)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona

10



• Etapa 1: 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

15 A una solución agitada del compuesto 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (50 g, 320 mmol) en MeOH (500 ml) se le añadió clorhidrato de N,N'-dimetilamina (155 g, 1920 mmol), KCN (52 g, 801 mmol) a 0 °C a continuación se le dejó a TA en agitación durante 24 h. La MR se inactivó con agua con hielo (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2X100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 malla) usando EtOAc al 20 % en éter de petróleo para obtener el compuesto 8-Dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (60 g, ~89 %) como un sólido blanquecino.

• Etapa 2: dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-amina

25 A una solución agitada del compuesto 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (60 g, 285 mmol) en THF (600 ml) en argón a 0 °C se le añadió PhMgCl (514 ml, 1028 mmol) a continuación se le dejó a TA en agitación durante 16 h. La MR se inactivó con NH₄Cl sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2X100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida para obtener producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 malla) usando MeOH al 3 % en DCM para obtener el compuesto dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (36 g, en bruto) como un líquido espeso.

• Etapa 3: 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexan-1-ona

35 A una solución agitada del compuesto dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (36 g, 261 mmol) en H₂SO₄ al 5 % (500 ml) a TA a continuación se agitó a TA durante 16 h. La MR se basificó con NaOH 2 N (pH ~9) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto 4-Dimetilamino-4-fenil-ciclohexan-1-ona (20 g, ~32 % en 2 etapas) como un sólido blanquecino. El compuesto se usó para la siguiente etapa.

40

• Etapa 4: 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilideno)acetato de etilo

A una solución agitada de ^tBuOK (23 g, 207 mmol) en DMF (150 ml) a TA en estado inerte se le añadió el compuesto 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (41,1 ml, 207 mmol) gota a gota, se agitó durante 30 min y a continuación se le añadió el compuesto 4-Dimetilamino-4-fenil-ciclohexan-1-ona (30 g, 217 mmol) en DMF (150 ml) gota a gota, se agitó durante 16h a 60 °C. La MR se enfrió a TA, se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2x50 ml), se lavó con salmuera (2x50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 malla) usando EtOAc al 20 % en PE para obtener el compuesto 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilideno)acetato de etilo (25 g, ~63 %) como un líquido espeso.

50

• Etapa 5: 2-(4-(dimetilamino)-1-(nitrometil)-4-fenilciclohexil)acetato de etilo

A una solución agitada del compuesto 2-(4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexilideno)acetato de etilo (22 g, 76,65 mmol) en THF (200 ml) a TA en condición de nitrógeno se le añadió nitrometano (6,1 ml, 114 mmol), Bu₄N⁺F⁻·3H₂O (36 g, 114 mmol) a continuación la mezcla de reacción se calentó a 60 °C, se agitó durante 16h. La mezcla se enfrió a TA, se inactivó con agua con hielo (70 ml), se extrajo con acetato de etilo (2x70 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 malla) usando MeOH al 5 % en DCM para obtener el compuesto 2-(4-(dimetilamino)-1-(nitrometil)-4-fenilciclohexil)acetato de etilo (20 g, ~77 %) como un líquido espeso.

10

• **Etapa 6: 8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona**

A una solución desgasificada agitada del compuesto 2-(4-(dimetilamino)-1-(nitrometil)-4-fenilciclohexil)acetato de etilo (20 g, 57,47 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 200 ml) a TA se le añadió polvo de Fe (16 g, 287 mmol), NH₄Cl (50 g, 574 mmol) a continuación se agitó a 80 °C durante 16 h. La MR se enfrió a TA y se filtró a través de una almohadilla de celita, el filtrado se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó y el residuo se lavó con pentano para obtener el compuesto 8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (12,5 g, ~80 %) como un sólido blanquecino.

20 • **Etapa 7: éster terc-butílico del ácido 8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico**

A una solución agitada del compuesto 8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (12 g, 45,95 mmol) en ACN (100 ml) a TA en condición de nitrógeno se le añadió DMAP (588 mg, 4,59 mmol), se agitó durante 30 min y a continuación se le añadió (Boc)₂O (20 ml, 91,90 mmol) a continuación se agitó durante 16 h. La MR se evaporó, el residuo se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra) usando MeOH al 1 % en DCM para obtener el compuesto éster terc-butílico del ácido cis-8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (8,0 g, ~47 %) y éster terc-butílico del ácido trans-8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (6,0 g, ~35 %) como un sólido blanquecino.

30

• **Etapa 8: cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona**

Se disolvió éster terc-butílico del ácido cis-8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (12 g, 32 mmol) en DCM y se añade ácido trifluoroacético (35 ml, 451 mmol) a 0 °C y se agitó durante 2 h a TA. Después de la retirada de todos los volátiles al vacío, el producto de reacción en bruto se disuelve en DCM (200 ml) y se extrae con Na₂CO₃ (150 ml). La capa orgánica se lava posteriormente con NaHCO₃ (4x 150ml) y se guardó para uso posterior. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM y todas las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se disolvió en DCM (30ml) y se añadió éter diisopropílico (120ml). Se formó un precipitado blanco y se recogió por filtración para dar Cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (8,5 g) como un sólido blanco.

40

• **Etapa 9: trans-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona**

Se preparó de forma análoga a Cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona.

45

• **Síntesis de análogos**

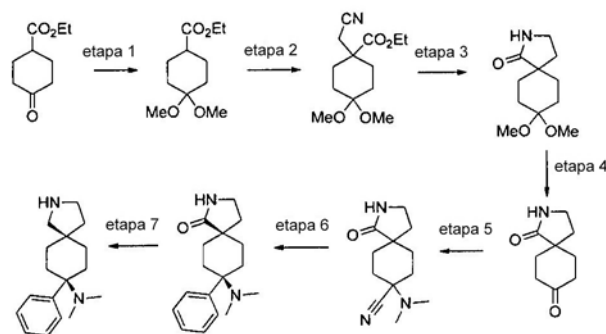
Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga a 8-(dimetilamino)-8-(fenil)-2-azaspiro [4, 5] decan-3-ona, comenzando a partir de intermedios, descritos en el presente documento.

50

- cis-8-(dimetilamino)-8-(pirazin-2-il)-2-azaspiro [4,5]decan-3-ona
- cis-8-(dimetilamino)-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro [4,5]decan-3-ona
- trans-8-(dimetilamino)-8-(pirazin-2-il)-2-azaspiro [4,5]decan-3-ona
- trans-8-(dimetilamino)-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro [4,5]decan-3-ona

55

• **Síntesis de cis-N,N-dimetil-8-fenil-2-azaspiro-[4.5]-decan-8-amina**



• **Etapa 1: etil-4,4-dimetoxi-ciclohexano-carboxilato**

5 A una solución de Metil-4-oxociclohexanocarboxilato (10 g, 59,81 mmol) en MeOH (97 ml), se le añadieron trimetil-ortoformiato (7,85 ml, 71,8 mmol) y ácido alcanforsulfónico (0,69 g, 2,99 mmol) a TA. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió trietilamina (0,41 ml, 2,99 mmol) y el disolvente se eliminó por destilación al vacío. La mezcla de reacción en bruto se disolvió en éter dietílico (200 ml) y se extrajo con agua (3x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío para dar etil-4,4-dimetoxi-ciclohexano-carboxilato (11 g, 54,44 mmol, 10 91 %) como un aceite amarillo.

• **Etapa 2: etil-1-(cianometil)-4,4-dimetoxiciclohexano-carboxilato**

En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió diisopropilamina (10,5 ml, 75 mmol) en THF 75 ml) y se añadió lentamente n-butil-litio (15 % en hexanos, 44 ml, 70 mmol) a -30 °C. Después de agitar durante 15 min, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se añadió gota a gota una suspensión de etil-4,4-dimetoxi-ciclohexano-carboxilato (10 g, 46 mmol) en THF (80 ml). La reacción se agitó durante 90 min y a continuación se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de bromoacetnitrilo (3,02 ml, 75 mmol), DMPU (2,7 ml, 22,5 mmol) en THF (40 ml) mediante un embudo de decantación. La mezcla de reacción se calienta lentamente a TA y se agita durante 24 h. A continuación se añade agua (100 ml) y la capa orgánica se separa. La capa acuosa se extrae con éter dietílico (3x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavan con NaHCO₃ sat. (2x 50 ml), salmuera (4x 50 ml), se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran al vacío. Puede aislarse etil-1-(cianometil)-4,4-dimetoxiciclohexano-carboxilato (6,5 g, 25 mmol) después de la purificación por cromatografía en columna.

25 • **Etapa 3: 8,8-dimetoxi-2-azaspiro-[4.5]-decan-1-ona**

Se disuelven etil-1-(cianometil)-4,4-dimetoxiciclohexano-carboxilato(40 g, 157 mmol) y CoCl₂ (10,2 g, 78,3 mmol) en una mezcla de THF (451 ml) y agua (254 ml). Se añadió borohidruro sódico (30 g, 783 mmol) por partes a 0 °C. La reacción se agita durante 24 h y a continuación se trata con amoniaco ac. (25 %, 28 ml). La mezcla de reacción se filtra sobre una almohadilla de celita y a continuación se extrajo con DCM (3x 300ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (300 ml) y se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. La trituración del residuo viscoso da 8,8-Dimetoxi-2-azaspiro-[4.5]-decan-1-ona (20 g, 93 mmol, 60 %) como un sólido incoloro.

• **Etapa 4: 2-azaspiro-[4.5]-decan-1,8-diona**

35 Se suspende 8,8-dimetoxi-2-azaspiro-[4.5]-decan-1-ona (8,2 g, 38 mmol) en THF (31 ml) y se añaden HCl ac. (32 %, 0,38 ml) y agua (0,76 ml). Después de agitar durante 2 h, los disolventes se retiran al vacío y el producto de reacción en bruto se tritura con éter diisopropílico (100 ml) para dar 2-azaspiro-[4.5]-decan-1,8-diona (5,9 g, 35 mmol, 92 %) como un sólido incoloro.

40

• **Etapa 5: 8-(dimetilamino)-1-oxo-2-azaspiro-[4.5]-decan-8-carbonitrilo**

A una solución acuosa de dimetilamina (40 %, 32 ml, 178 mmol) se le añade metanol (103 ml), ácido clorhídrico 4 M (16 ml, 64 mmol) a 0 °C. A continuación, se añaden cianuro potásico sólido (6,8 g, 104 mmol) y una suspensión de 2-azaspiro-[4.5]-decan-1,8-diona (8,5 g, 51 mmol) en metanol (98 ml). La mezcla de reacción se agita durante 24 h a TA, a continuación se añade agua (250 ml) a 0 °C y la capa acuosa se extrae con DCM (3x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y a continuación se concentran al vacío. La recristalización a partir de THF (150 ml) da 8-(dimetilamino)-1-oxo-2-azaspiro-[4.5]-decan-8-carbonitrilo (7,3 g, 33 mmol) como un sólido incoloro.

50

• **Etapa 6: cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro-[4.5]-decan-1-ona**

Una suspensión de 8-(dimetilamino)-1-oxo-2-azaspiro-[4.5]-decan-8-carbonitrilo (7,0 g, 32 mmol) en THF (217 ml) se añade lentamente a PhMgBr (solución 2 M en THF, 57 ml, 114 mmol) en THF (40 ml) y se agita a TA durante 18 h.

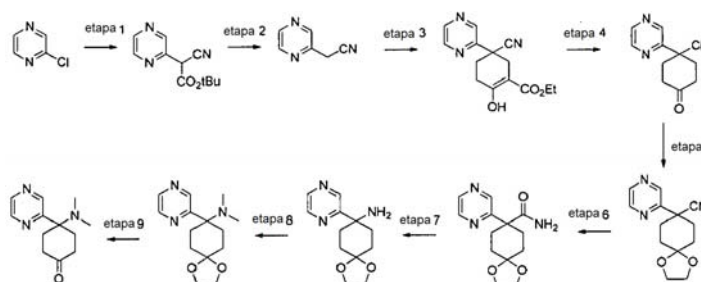
Se añade NH₄Cl sat. (272 ml) y la capa acuosa se extrae con DCM (3x 300ml). La capa orgánica se extrae con NaOH 1 M (200 ml) y a continuación se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en DCM (50 ml) y se trata con éter diisopropílico (150 ml) para dar cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro-[4.5]-decan-1-ona (5,5 g, 20 mmol) como un sólido incoloro.

5

• **Etapa 7: cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro-[4.5]-decan-1-ona**

Una solución de cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro-[4.5]-decan-1-ona (5,5 g, 20 mmol) en THF (100 ml) se añade a 0 °C a una suspensión de LiAlH₄ (3,8 g, 101 mmol) en THF (163 ml). Después de la adición completa, la mezcla de reacción se calienta durante 4 h a 60 °C, a continuación se enfría a TA una solución ac. sat. de Na₂SO₄ (20ml) se añade lentamente bajo la formación de un fino precipitado. El licor madre se elimina por filtración, el precipitado se extrae con éter dietílico (3x 250 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentran al vacío para dar cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro-[4.5]-decan-1-ona (4,5 g, 17 mmol) como un aceite incoloro

15 • **Síntesis de 4-(dimetilamino)-4-(pirazin-2-il)ciclohexanona**



• **Etapa 1: 2-ciano-2-(pirazin-2-il)acetato de terc-butilo**

20

Se añadió 2-cloropirazina (400,0 g, 3,4925 mol) a una solución de *t*-butilcianoacetato (1 kg, 6,9850 mol), KOBu-t (980 g, 8,7313 mol) en THF (10 l) a TA en atmósfera de argón. La solución se calentó a temperatura de reflujo y se agitó para la masa de reacción a reflujo en atmósfera de argón durante 16 h mientras está siendo supervisada por TLC. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con agua (8 l) y el pH se ajustó a 3-4 con ácido acético y se extrajo con DCM (10 l x 2). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío y se lavó con *n*-Pentano para dar 400 g de 2-ciano-2-(pirazin-2-il)acetato de terc-butilo (52 %) como un sólido amorfo marrón.

25

• **Etapa 2: 2-(pirazin-2-il)acetonitrilo**

30

Se añadió bromuro de litio (79,2 g, 0,9122 mol) a 2-ciano-2-(pirazin-2-il)acetato de terc-butilo (400 g, 1,8244 mol) en DMSO acuoso al 4 % (800 ml). La solución se calentó a 130 °C y la masa de reacción se agitó a reflujo durante 4 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La mezcla se enfrió a TA; se inactivó con agua enfriada con hielo (1 l) y se extrajo con MeOH al 10 %: DCM (1 l x 3). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (usando gel de sílice 100-200 malla y EtOAc al 0-100 % en hexano como eluyente) para dar 134 g de 2-(pirazin-2-il)acetonitrilo (61 %) como un líquido marrón rojizo.

35

• **Etapa 3: 5-ciano-2-hidroxi-5-(pirazin-2-il)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo**

40

Se añadió butóxido de potasio terciario sólido (189,3 g, 16,3873 mmol) a una solución de acrilato de etilo (239,6 ml, 2,2498 mol) y 2-(pirazin-2-il)acetonitrilo (134 g, 1,1249 mol) en THF (2,6 l) a 10 °C y se le dejó a TA y se agitó la masa de reacción a TA en atmósfera de argón durante 2 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La masa de reacción se transfirió directamente a la siguiente etapa.

45

• **Etapa 4: 4-oxo-1-(pirazin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo**

Se añadió agua (9,1 l) a la masa de reacción de 5-ciano-2-hidroxi-5-(pirazin-2-il)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo, y se calentó la masa de reacción a 85 °C y la masa de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La masa de reacción se enfrió a TA y se extrajo con MeOH al 10 %:DCM (10 l x 3). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 96,1 g de 4-oxo-1-(pirazin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo (42 %) como un sólido blanquecino.

50

• **Etapa 5: 8-(pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo**

55

Se añadieron ácido *p*-toluenosulfónico (9,0 g, 0,0477 mol) y etilenglicol (26,6 g, 0,4770 mol) a 4-oxo-1-(pirazin-2-

il)ciclohexanocarbonitrilo (96 g, 0,4770 mol) en tolueno (2,8 l). El contenido se agita a 120 °C durante 16 h. La formación del producto se supervisó mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió, y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 l) y las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 l). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 96 g de 8-(pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (82 %) como un sólido blanquecino.

• **Etapa 6: 8-(pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxamida**

Se añadió una solución de H₂O₂ al 30 % (133 ml, 1,1741 mol) a K₂CO₃ (81,0 g, 0,5870 mol) y 8-(pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (96,0 g, 0,3913 mol) en DMSO (800ml) a 10 °C y se dejó la masa de reacción a TA. La masa de reacción se agitó a TA durante 16 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La masa de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo (2 l) y se extrajo con MeOH al 10 %: DCM (2 l x 3). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 63 g de 8-(pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxamida (61 %) como un sólido blanquecino.

15

• **Etapa 7: 8-(pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-amina**

Se añadió una solución de NaOCl al 9-12 % (495 ml, 0,5985 mol) lentamente a una solución de 8-(pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxamida (63,0 g, 0,2394 vmol) en 1,4-dioxano (630 ml) a TA. La masa de reacción se agitó a TA durante 16 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La masa de reacción se concentró al vacío y se extrajo con MeOH al 10 %: DCM (1 l x 3). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar 26 g de 8-(pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-amina (46 %) como un semisólido amarillo.

20

25 • **Etapa 8: N,N-dimetil-8-(pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-amina**

Se añadió una solución de HCHO al 37 % (89,6 ml, 1,1050 mol) a una solución de 8-(pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-amina (26,0 g, 0,1105 mol) en CAN (260 ml) la masa de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. A continuación, la masa de reacción se enfrió a 10 °C y se añadió NaCNBH₃ (27,7 g, 0,4420 mol) y se dejó a TA y se agitó la masa de reacción a TA en atmósfera de nitrógeno durante 8 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. La masa de reacción se concentró al vacío y se extrajo con MeOH al 10 %: DCM (1 l x 3). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (usando gel de sílice 100-200 malla y MeOH al 0-10 % en DCM como eluyente) para dar 12 g de N,N-dimetil-8-(pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-amina (41 %) como un semisólido amarillo.

30

35

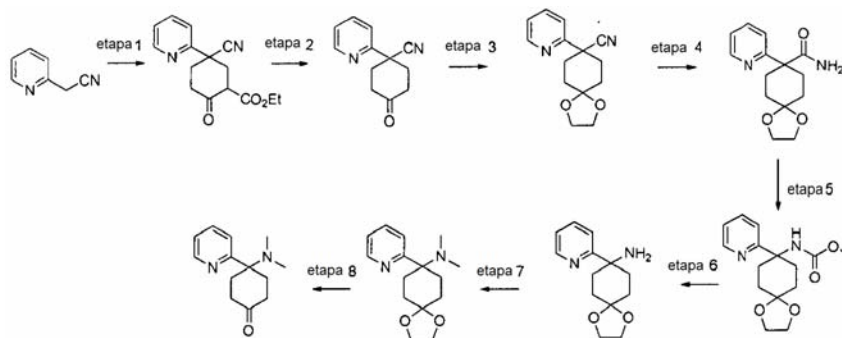
• **Etapa 9: 4-(dimetilamino)-4-(pirazin-2-il)ciclohexanona**

Se añadió una solución de HCl 5 N (60 ml) a una solución de N,N-dimetil-8-(pirazin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-amina (12 g, 0,0455 mol) en THF (35 ml) a 10 °C y se dejó a TA. La masa de reacción se agitó a TA durante 16 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. El pH de la masa de reacción se ajustó a 8,0 con NaHCO₃ sólido y se extrajo con MeOH al 10 %: DCM (250 x 3). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (usando gel de sílice 100-200 malla y MeOH al 0-3 % en DCM como eluyente) para dar 8,0 g de 4-(dimetilamino)-4-(pirazin-2-il)ciclohexanona (80 %) como un sólido blanquecino.

40

45

• **Síntesis de 4-(dimetilamino)-4-(piridin-2-il)ciclohexanona**



50

• **Etapa 1: 5-ciano-2-oxo-5-(piridin-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo**

Se añadió KOBu^t (57,0 g, 508,4 mmol) a una solución de 2-piridina acetonitrilo (50,0 g, 423,72 mmol) y acrilato de etilo (89,0 g, 889,8 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C y se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó

con solución sat de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (2X500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló a presión reducida para dar 68,0 g (60 %; en bruto) de 5-ciano-2-oxo-5-(piridin-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo como un líquido de color marrón

5 • Etapa 2: 4-oxo-1-(piridin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo

Una solución de 5-ciano-2-oxo-5-(piridin-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo (68,0 g, 250,0 mmol) se añadió a una mezcla de HCl conc y ácido acético glacial (170 ml:510 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Se evaporaron los volátiles, el residuo se diluyó con solución sat de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3X300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló a presión reducida para dar 44,0g (88 %) de 4-oxo-1-(piridin-2-il) ciclohexanocarbonitrilo como un sólido de color marrón

• Etapa 3: 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

Una solución de 4-oxo-1-(piridin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo (44,0 g, 220,00 mmol), etilenglicol (27,0 g, 440,00 mmol) y PTSA (4,2 g, 22,00 mmol) en tolueno (450 ml) se calentó a 120 °C durante 16 h usando un aparato de Dean Stark. Se evaporaron los volátiles, el residuo se diluyó con solución sat de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3X300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló a presión reducida para dar 45,0g (85 %) de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo como un sólido de color marrón claro

• Etapa 4: 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxamida

Se añadieron carbonato potásico (50,0 g, 368,84 mmol) y H₂O₂ ac. al 30 % (210,0 ml, 1844,2 mmol) a una solución de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (45,0 g, 184,42 mmol) en DMSO (450 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 14 h. Se diluyó con agua en exceso (1,5 l) y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, éter de petróleo y se secó para obtener 32,0 g (66 %) de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxamida como un sólido blanco.

30 • Etapa 5: 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro(4.5)decan-8-ilcarbamato de metilo

Una mezcla de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxamida (25,0 g, 95,41 mmol), hipoclorito sódico (5 %, 700 ml, 477,09 mmol) y KF·Al₂O₃ (125,0g) en metanol (500 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celita y se lavó con metanol. Se evaporaron los volátiles, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3X500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló a presión reducida para dar 18,0 g (66 %) de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilcarbamato de metilo como un sólido de color marrón claro.

• Etapa 6: 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina

Una mezcla de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilcarbamato de metilo (18,0 g, 61,64 mmol) en hidróxido sódico al 10 % (200 ml) se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celita, se lavó con agua y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (4X200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló a presión reducida para dar 12,5 g (88 %) de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina como un semisólido de color marrón claro.

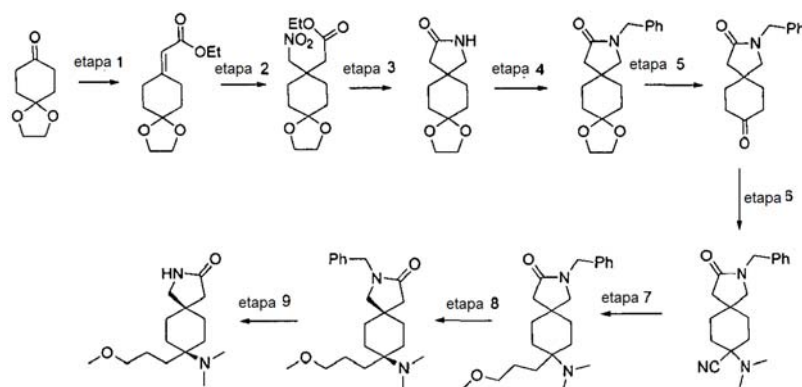
• Etapa 7: N,N-dimetil-8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina

Se añadió cianoborohidruro sódico (13,7 g, 0,213 mol) por lotes a una solución de 8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina (12,5 g, 53,418 mmol) y formaldehído al 35 % (45 ml, 0,534 mol) en acetonitrilo (130 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat de NH₄Cl, se evaporaron los volátiles; el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3X200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló a presión reducida para dar 10,5 g (72 %) de N,N-dimetil-8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amin como un sólido de color marrón claro.

• Etapa 8: 4-(dimetilamino)-4-(piridin-2-il)ciclohexanona

Una solución de N,N-dimetil-8-(piridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amina (10,5 g, 40,076 mmol) en ácido sulfúrico al 5 % (300 ml) se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se basificó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con acetato de etilo (3X200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló a presión reducida para obtener producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; 100-200 malla); el producto se eluyó con MeOH al 2-6 % en DCM para dar 7,0 g (80 %) de 4-(dimetilamino)-4-(piridin-2-il)ciclohexanona como un semisólido amarillo claro.

• Síntesis de cis-8-(dimetilamino)-8-(3-metoxipropil)-2-azaspiro-[4.5]-decan-3-ona



• **Etapa 1: etil-2-(1,4-dioxaspiro-[4.5]-decan-8-ilideno)-acetato**

5

Se añadió fosonoacetato de trietilo (61 ml, 0,30 mol) a una suspensión de KOBu-t (33 g, 0,30 mol) en DMF (200 ml) a 0 °C, se agitó durante 1 h a TA. Una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (40 g, 0,25 mol) en DMF (200 ml) se añadió a 0 °C y el total se agitó a continuación durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con solución de sat de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (2X500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló a presión reducida para dar producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; 60-120 malla); el producto se eluyó con acetato de etilo al 10-15 % en hexano para dar 50,0g (86 %) de Etil-2-(1,4-dioxaspiro-[4.5]-decan-8-ilideno)-acetato como un líquido.

• **Etapa 2: 2-(8-(nitrometil)-1,4-dioxaspiro-[4.5]-decan-8-il)-acetato de etilo**

15

Una solución de Etil-2-(1,4-dioxaspiro-[4.5]-decan-8-ilideno)-acetato de etilo (50,0 g, 0,22 mol), nitrometano (16,6 g, 0,26 mol) y tetrabutilamonio fluoruro trihidrato (83 g, 0,26 mol) en THF (500 ml) se agitó durante 16 h a 80 °C. Los volátiles se evaporaron, el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3X200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló a presión reducida para dar 50 g (73 %) de 2-(8-(nitrometil)-1,4-dioxaspiro-[4.5]-decan-8-il)-acetato de etilo como un líquido.

• **Etapa 3: 1,4-dioxo-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecan-11-ona**

25

Se añadió NaH al 60 % (8,52 g, 0,213 mol) a una suspensión de 1,4-Dioxo-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecan-11-ona (30 g, 0,142 mol) en THF (250 ml) a 0 °C, se agitó durante 30 min a TA. Una solución de bromuro de bencilo (17,85ml, 0,142mol) en THF (50 ml) se añadió a 0 °C durante un periodo de 1 h. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (3X200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló a presión reducida para dar producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120) usando acetato de etilo al 50-60 % en hexano como eluyente para dar 30 g (70 %) de 10-Bencil-1,4-dioxo-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecan-11-ona como un sólido.

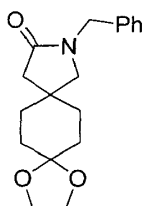
• **Etapa 4: 10-bencil-1,4-dioxo-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecan-11-ona**

35

Una solución de 2-(8-(nitrometil)-1,4-dioxaspiro-[4.5]-decan-8-il)-acetato de etilo (50 g, 0,17 mol) se hidrogenó sobre Ni Raney (10 g) en metanol (800 ml) a 60 psi y 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita, se lavó con metanol. Se evaporaron los volátiles a presión reducida para dar 35,0 g (95 %) de 1,4-Dioxo-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecan-11-ona como un sólido

40

• **Etapa 5: 10-bencil-1,4-dioxo-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecan-11-ona**



45

Se añadió NaH al 60 % (8,52 g, 0,213 mol) a una suspensión de 1,4-Dioxo-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecan-11-ona (30 g, 0,142 mol) en THF (250 ml) a 0 °C, se agitó durante 30 min a TA. Una solución de bromuro de bencilo (17,85 ml, 0,142 mol) en THF (50 ml) se añadió a 0 °C durante un periodo de 1 h. La mezcla resultante se agitó durante 16

h a 80 °C. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (3X200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló a presión reducida para dar producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120) usando acetato de etilo al 50-60 % en hexano como eluyente para dar 30 g (70 %) de 10-Bencil-1,4-dioxo-10-aza-dispiro[4.2.4.2]tetradecan-11-ona como un sólido.

• **Etapa 6: 2-bencil-2-azaspiro-[4.5]-decano-3,8-diona**

Una solución de 3-Bencil-9,12-dioxo-3-azadispiro[4.2.4.2]tetradecan-2-ona (30g, 99.66mol) en ácido sulfúrico al 5 % (300 ml) se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se basificó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con acetato de etilo (3X200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló a presión reducida para dar 22 g (85 %) de 2-Bencil-2-azaspiro-[4.5]-decano-3,8-diona como un semisólido amarillo claro.

15 • **Etapa 7: 2-bencil-8-(dimetilamino)-3-oxo-2-azaspiro-[4.5]-decano-8-carbonitrilo**

Una mezcla de 2-Bencil-2-azaspiro-[4.5]-decano-3,8-diona (20,0 g, 77,80 mmol), cianuro potásico (12,64 g, 0,19 mol) y clorhidrato de dimetilamina (15,75 g, 0,19 mol) en metanol (200 ml) se agitó durante 24 h a ta. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (4X200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló a presión reducida para dar 20,0 g (82 %) de 2-bencil-8-(dimetilamino)-3-oxo-2-azaspiro-[4.5]-decano-8-carbonitrilo como un semisólido.

• **Etapa 8: 2-bencil-8-(dimetilamino)-8-(3-metoxipropil)-2-azaspiro-[4.5]-decan-3-ona**

25 Un reactivo de Grignard recién preparado [usando 1-bromo-3-metoxipropano (16 ml, 0,12 mol) y magnesio activado (3,08 g, 0,12mol)] en THF (100 ml) se añadió a una solución de 2-Bencil-8-(dimetilamino)-3-oxo-2-azaspiro-[4.5]-decano-8-carbonitrilo (10 g, 32,15 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C; se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat de NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo (3X200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló a presión reducida para dar producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120) usando acetato de etilo al 50-60 % en hexano como eluyente para dar la mezcla 0007C4 (4 g). Esto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar 750 mg de (6,5 %) de cis-2-Bencil-8-(dimetilamino)-8-(3-metoxipropil)-2-azaspiro-[4.5]-decan-3-ona y 1,10 g (9,5 %) de trans-2-Bencil-8-(dimetilamino)-8-(3-metoxipropil)-2-azaspiro-[4.5]-decan-3-ona como semisólidos.

35 • **Etapa 9: cis-8-(dimetilamino)-8-(3-metoxipropil)-2-azaspiro-[4.5]-decan-3-ona**

Se añadió metal sodio (481 mg, 20,94 mmol) a amoniaco líquido (~20 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a -78 °C. Una solución de cis-2-Bencil-8-(dimetilamino)-8-(3-metoxipropil)-2-azaspiro-[4.5]-decan-3-ona (750 mg, 2,09 mmol) en THF (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción a -78 °C y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat de NH₄Cl, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se extrajo con metanol al 10 % en DCM (50 mlx3) y la capa orgánica combinada se lavó con agua; se destiló a presión reducida para dar 350 mg (62 %) de cis-8-(dimetilamino)-8-(3-metoxipropil)-2-azaspiro-[4.5]-decan-3-ona como un sólido blanquecino.

45 **Síntesis de bloques fundamentales adicionales:**

Bloque fundamental nº 1:

50 *Dimetil-[8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina*
(Bloque fundamental nº 1, diastereómero polar)

Una solución de 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona (diastereómero polar) (1,40 g, 4,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (456 mg, 12 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) en un aparato calentado concienzudamente, mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se agitó a continuación a 60 °C durante toda la noche. Se añadieron agua (857 µl), solución de hidróxido sódico 1 N (2,1 ml) y agua de nuevo (2,1 ml) a la solución de reacción, mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de arena marina y el residuo se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío, se purificaron 160 mg del producto en bruto (1,18 g), con el objetivo de liberación, por medio de cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/metanol (4:1) → metanol + amoniaco al 1 % (25 % en agua), como resultado de lo cual se obtuvieron 80 mg del compuesto diana, que aún contenía impurezas mínimas.

Bloque fundamental nº 1 (diastereoisómero polar)

65 Rendimiento: 1,18 g (producto en bruto), aceite amarillo viscoso

RMN ¹H (CDCl₃): 1,37-1,41 (m, 2H); 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 1,57-1,65 (m, 2H); 1,85-1,91 (m, 2H); 2,00-2,16 (m, 2H, solapado); 2,11 (s, 6H); 2,47 (s, 3H); 2,75 (s, 2H); 2,91 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 6,62 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 6,67-6,68 (m, 1H). El protón NH no pudo identificarse.

RMN ¹³C (CDCl₃): 15,3; 32,9; 33,6; 38,2; 42,4; 46,1; 57,9; 59,9; 64,2; 124,3; 124,9; 137,6; 140,8.

5 LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 234,2, R_t = 0,7 min.

Bloque fundamental nº 2:

Dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (Bloque fundamental nº 2, diastereómero polar)

10

Una solución de 8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona (diastereómero polar) (714 mg, 2,56 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (490 mg, 12,9 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadieron agua (0,5 ml), solución de hidróxido sódico 1 N (1 ml) y de nuevo agua (1 ml) y la mezcla

15

se agitó a continuación durante 1 h a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, se añadió acetato de etilo (20 ml) al filtrado y las fases se separaron. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. El residuo (570 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (30 g, 19 x 2.5 cm) con cloruro de metileno/metanol (4:1) y amoníaco al 1 % (25 % en H₂O).

20 Bloque fundamental nº 2 (diastereómero polar)

Rendimiento: 280 mg (41 %), sólido oleoso blanco.

Punto de fusión: 80-84 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,38 (ddd, 2H, J = 3,6, 13,3 Hz); 1,43-1,50 (m, 1H); 1,58-1,70 (m, 2H); 1,86-2,01 (m, 2H); 2,09 (m, 25 9H); 2,75 (s, 2H); 2,90 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 6,84 (dd, 1H, J = 1,1 y 3,6 Hz); 7,03 (dd, 1H, J = 3,6 y 5,1 Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 1,1 y 5,1 Hz). El protón NH no pudo identificarse.

RMN ¹³C (CDCl₃): 32,8 (2C); 33,7 (2C); 38,1; 39,0; 42,3; 57,8; 59,8; 123,2; 124,9; 126,1; 143,2.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 265,2, R_t = 0,5 min.

30 Bloque fundamental nº 3:

Dimetil-(8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)amina

Una solución del diastereoisómero no polar de 8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-ona (345 mg, 1,28 35 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (245 mg, 6,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se agitó a continuación durante toda la noche a 60 °C. Se añadieron agua (200 µl), solución de hidróxido sódico 1 N (500 µl) y de nuevo agua (500 µl) a la mezcla, mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de arena marina y el residuo se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se secó con

40

Rendimiento: 329 mg (99 %), aceite

RMN ¹H (CDCl₃): 1,23-1,32 (m, 2H); 1,53-1,62 (m, 2H), 1,65 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 1,77 (br s, 2H); 1,87-1,96 (m, 2H); 45 2,04 (s, 6H); 2,23-2,35 (m, 1H); 2,52 (s, 2H); 2,94 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 7,27-7,33 (m, 3H); 7,34-7,40 (m, 2H).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 259,2, R_t 0,6

Bloque fundamental 3a:

50 La reacción del diastereoisómero polar de 8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona se llevó a cabo de forma análoga a la *síntesis del Bloque fundamental 3* descrita anteriormente.

Rendimiento: 374 mg (96 %), aceite

55 RMN ¹H (CDCl₃): 1,23-1,35 (m, 2H); 1,39 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 1,56-1,67 (m, 2H); 1,78-1,95 (m, 4H); 2,03 (s, 6H); 2,17-2,33 (m, 1H); 2,79 (s, 2H); 2,88 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 7,24-7,33 (m, 3H); 7,34-7,40 (m, 2H).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 259,2

Bloque fundamental nº 4:

60

Etapa 1: 8-(ciclohexilmetil)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona

Una solución 0,5 M de bromuro de ciclohexilmetilmagnesio en tetrahidrofurano (63,2 ml, 31,6 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 8-(dimetilamino)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (2 g, 9,03 mmol) en 65 tetrahidrofurano anhidro (75 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (90 ml) a la mezcla, mientras se enfriaba con hielo. Las fases se

separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo (2,4 g) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (200 g, 20 x 5,7 cm) con cloruro de metileno/metanol (98:2) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

5 Etapa 1: (un diastereoisómero)

Rendimiento: 1,20 g (46 %), sólido blanco

Punto de fusión: 190-193 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 0,88-1,00 (2 H, m); 1,06-1,27 (8 H, m); 1,32 (2 H, dt, J = 14,1 y 3,4 Hz); 1,54-1,74 (7 H, m); 2,03 (2 H, t, J = 7,0 Hz); 2,08 (2 H, dt, J = 13,2 y 3,2 Hz); 2,16 (6 H, s); 3,26-3,31 (2 H, m); 6,04 (1 H, br s).

RMN ¹³C (CDCl₃): 26,2; 26,7; 27,0; 28,9; 32,0; 32,9; 33,5; 36,0; 36,9; 37,7; 38,1; 38,8; 43,8; 56,4; 183,5.

Solamente se aisló un diastereoisómero.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 293,2, baja actividad UV.

15 Etapa 2: (8-ciclohexilmetil-2-azaspiro[4.5]decan-8-il)dimetilamina

Una solución de 8-(ciclohexilmetil)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona (Ejemplo nº 158, un diastereoisómero) (1,05 g, 3,59 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (683 mg, 18 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml), mientras se enfriaba con hielo. La mezcla se agitó durante 18 h a 50 °C y se añadieron agua (700 µl), solución de hidróxido sódico 1 N (1,4 ml) y de nuevo agua (1.4 ml) a continuación gota a gota, mientras se enfriaba con hielo. La suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y seguidamente se filtró a través de sulfato sódico. El residuo en el filtro se lavó con tetrahidrofurano y el filtrado se concentró al vacío.

25 Rendimiento: 884 mg (99 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 0,89-1,01 (2 H, m); 1,06-1,45 (9 H, m); 1,50-1,74 (10 H, m); 1,80-1,90 (2 H, m); 2,17 (6 H, s); 2,64 (2 H, s); 2,94 (2 H, t, J = 7,1 Hz). El protón NH no pudo identificarse.

Bloque fundamental nº 5:

30

8-Dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona (Bloque fundamental nº 5, un diastereómero)

Una solución de dimetilamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (800 mg, 3,6 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota a una solución 1 M de bromuro de 2-tienilmagnesio en tetrahidrofurano (11,5 ml, 11,5 mmol) a 0 °C y bajo argón y seguidamente la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación se añadió solución de cloruro de amonio al 20 % de concentración (35 ml) a la solución de reacción. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto (950 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (80 g, 17 x 3,7 cm) con cloruro de metileno/metanol [9:1 + amoniaco al 2 % (33 % en H₂O)].

40

Bloque fundamental nº 5 (un diastereómero)

Rendimiento: 840 mg (84 %), sólido amarillento

Punto de fusión: 168-174 °C

45 RMN ¹H (CDCl₃): 1,26-1,36 (m, 2H); 1,69 (dt, 2H, J = 3,2 y 13,8 Hz); 1,99 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 2,10 (s, 6H); 2,20 (dt, 2H, J = 3,2 y 13,1 Hz); 2,45 (br d, 2H, J = 13,6 Hz); 3,25-3,34 (m, 2H); 6,76 (br s, 1H); 6,85 (dd, 1H, J = 1,1 y 3,6 Hz); 7,03 (dd, 1H, J = 3,6 y 5,1 Hz); 7,21 (dd, 1H, J = 1,1 y 5,1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃): 27,9 (2C); 31,9(2C); 32,5; 38,0 (2C); 38,9; 43,4; 58,4; 122,8; 123,6; 126,0; 145,4; 183,0.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 279,2, R_t = 1,3 min.

50

Bloque fundamental nº 6 y 7:

Etapa 1: éster etílico del ácido 8-cianometil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxílico

55 Se añadió una solución de *n*-butil-litio 2,5 M en *n*-hexano (22 ml, 55 mmol) gota a gota a una solución de diisopropilamina (5,56 g, 55 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 ml) en argón a -78 °C y a continuación se agitó la mezcla durante 15 min a 0 °C. Se añadió una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (10,7 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) gota a gota a esta solución de color amarillo limón a -78 °C en el curso de 20 min. Se agitó la mezcla amarilla oscura durante 1,5 h a -78 °C y a continuación se añadió una solución de bromoacetronitrilo (7,16 g, 3,98 ml, 60 mmol) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)pirimidona (DMPU, 3,20 g, 3,0 ml, 25 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) gota a gota. Posteriormente, la solución de color naranja se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadió ácido clorhídrico 0,5 N (38 ml) a la solución ahora de color rojo parduzco y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con éter dietílico (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de bicarbonato de magnesio saturada (2 x 100 ml) y con una solución de cloruro de sodio saturada (4 x 100 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (12,1 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (400 g, 20 x 7,5 cm) con acetato de

65

etilo/ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 6,50 g (51 %), aceite amarillento.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,29 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,62–1,76 (m, 6H); 2,17–2,29 (m, 2H); 2,57 (s, 2H); 3,93 (t, 4H, J = 2,2 Hz); 4,23 (q, 2H, J = 7,1 Hz).

5

Etapa 2: *1,4-dioxa-10-azadispiro[4,2,4,2]tetradecan-9-ona*

Se añadió borohidruro de sodio (4,84 g, 128 mmol) en porciones a una mezcla de color frambuesa de éster etílico del ácido 8-cianometil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxílico (6,50 g, 25,6 mmol) y cloruro de cobalto (II) anhidro (1,66 g, 12,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y agua (50 ml) en argón a 0 °C y a continuación se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Durante esta operación la solución se volvió de color negro. Dado que la reacción todavía no se había completado, se añadió de nuevo cloruro de cobalto (II) (830 mg, 6,4 mmol) y borohidruro de sodio (2,42 g, 64 mmol) y se agitó la mezcla durante 24 h más. Se añadió solución de amoniaco acuosa con una concentración del 25 % (5 ml) a la mezcla de reacción y se filtró la mezcla. Se lavó el residuo en el filtro con tetrahidrofurano/agua (2:1). Se concentró el filtrado al vacío y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Rendimiento: 4,64 g (86 %), sólido blanco que contenía todavía aprox. el 30 % de educto.

Etapa 3: *2-azaspiro[4.5]decano-1,8-diona*

20

Se añadió ácido *p*-toluensulfónico (5,00 g, 26,3 mmol) a una solución de 1,4-dioxa-10-azadispiro[4,2,4,2]tetradecan-9-ona (4,64 g, 21,9 mmol) en metanol (75 ml) y agua (25 ml) y se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente y 24 h a 50 °C. A continuación, la mezcla de reacción se volvió alcalina con una solución de hidróxido de sodio 5 N y se concentró. Se diluyó el residuo con agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno (6 x 30 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (2,09 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (200 g, 20 x 5,7 cm) con acetato de etilo/cloruro de metileno (4:1) y acetato de etilo/cloruro de metileno/metanol (3:1:1). Las fracciones mixtas (850 mg) se purificaron de nuevo por cromatografía de resolución rápida (100 g, 20 x 4,0 cm) con éter terc-butilmetílico/metanol (14:1).

Rendimiento: 1,20 g (33 %), sólido blanco

Punto de fusión: 128–130 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,73–1,89 (m, 2H); 2,08–2,21 (m, 4H); 2,33 (ddd, 2H, J = 5,8, 10,2 y 15,0 Hz); 2,70 (td, 2H, J = 6,3 y 14,8 Hz); 3,41 (dt, 2H, J = 0,8 y 7,1 Hz); 3,72 (s, 1H).

Etapa 4: *dimetilamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo*

35

Se añadió ácido clorhídrico 4 N (2,15 ml, 8,56 mmol) y 2-azaspiro[4.5]decano-1,8-diona (1,20 g, 7,17 mmol) en metanol (16 ml) a una solución de dimetilamina acuosa con una concentración del 40 % (3,6 ml, 28,7 mmol), enfriada a 0 °C, y metanol (1,6 ml). Se añadió cianuro de potasio (931 mg, 14,3 mmol) a esta mezcla y se agitó la mezcla durante el fin de semana a temperatura ambiente. Después de añadir agua (30 ml) se extrajo la solución con éter dietílico y cloruro de metileno (3 x 30 ml de cada). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 1,40 g (88 %), sólido blanco

RMN ¹H (CDCl₃): 1,35–1,67 (m, 3H); 1,76–2,09 (m, 5H); 2,18–2,31 (m, 2H); 2,33 y 2,35 (2s, 6H); 3,28–3,35 (m, 2H); 6,50 y 6,60 (2s, 1H). Se trata de una mezcla de diastereoisómeros en la proporción de aprox. 2:1.

45

Etapa 5: *8-bencil-8-(dimetil-amino)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona* (Bloque fundamental nº 6, diastereómero polar, Bloque fundamental nº 7, diastereómero no polar)

Se añadió una solución de dimetilamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,40 g, 6,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) gota a gota a una solución de bencilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (9,5 ml, 19 mmol) a 0 °C en argón y posteriormente se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se añadió una solución de cloruro de amonio con una concentración del 20 % (25 ml) a la solución de reacción. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (2,00 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (100 g, 20 x 4,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (48:1) y amoniaco al 0,25 % (25 % en agua). Las fracciones mixtas (560 mg) se purificaron de nuevo por cromatografía de resolución rápida (38 g, 20 x 2,5 cm) con cloruro de metileno/isopropanol (95:5) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

Bloque fundamental nº 6: (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 511 mg (28 %), aceite incoloro que también contiene aprox. el 20 % del diastereoisómero no polar.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,53–1,63 (m, 4H); 1,67–1,75 (m, 2H); 1,85–1,92 (m, 2H); 1,95 (t, 2H, J = 6,8 Hz); 2,28 (s, 6H); 2,77 (s, 2H); 3,21–3,26 (m, 2H); 5,71 (br s, 1H); 7,13–7,26 (m, 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 28,2; 29,0; 35,3; 36,7; 37,4; 38,6; 41,5; 57,6; 125,7; 127,7; 130,8; 139,2; 182,6.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 287,3, R_t = 1,0 min.

65

Bloque fundamental nº 7: (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 970 mg (54 %), sólido blanco

Punto de fusión: 202-204 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,05–1,19 (m, 4H); 1,67–1,80 (m, 4H); 2,00–2,14 (m, 2H); 2,30 (s, 6H); 2,62 (s, 2H); 3,15 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 5,90 (br s, 1H); 7,00–7,13 (m, 2H); 7,15–7,28 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 26,9; 28,6; 31,6; 37,0; 38,8; 43,6; 57,1; 125,6; 127,7; 130,6; 139,3; 183,3.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 287,3, R_t = 2,3 min.

Bloque fundamental nº 8 y 9

10

*Eta*pa 1: éster etílico del ácido (4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexiliden)acético

Se añadió terc-butilato de potasio (3,01 g, 26,9 mmol) a una solución de fosfonoacetato de trietilo (6,02 g, 5,33 ml, 26,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida absoluta (30 ml) en argón. Se agitó la mezcla durante 10 min a temperatura ambiente, antes de añadir una solución de 4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)ciclohexanona (4,0 g, 17,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 ml) absoluta, y a continuación se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo (75 g) y se extrajo la suspensión acuosa con éter dietílico (4 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 5,20 g (99 %), aceite amarillo

RMN ¹H (CDCl₃): 1,26 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 2,03–2,12 (m, 2H); 2,13 (s, 6H); 2,15–2,27 (m, 2H); 2,90–3,09 (m, 4H); 4,13 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 5,61 (s, 1H); 6,87 (dd, 1H, J = 1,1, 3,6 Hz); 7,03 (dd, 1H, J = 3,6, 5,1 Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 1,1, 5,1 Hz).

LC-MS: m/z: [MH–HNMe₂]⁺ = 249,2 (90 %), R_t = 2,8 min.

25 *Eta*pa 2: éster etílico del ácido (4-dimetilamino-1-nitrometil-4-tiofen-2-il-ciclohexil)acético

Se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio trihidratado (5,10 g, 19,5 mmol) y nitrometano (5,40 g, 4,79 ml, 88,5 mmol) a una solución del producto en bruto de éster etílico del ácido (4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexiliden)acético (5,20 g, 17,7 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h a 70 °C y a continuación durante 18 h a 45 °C. A continuación, se concentró al vacío la mezcla de reacción. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida (200 g, 20 x 4,0 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (1:9).

Rendimiento: 4,9 g (78 %), aceite de color naranja

RMN ¹H (CDCl₃): 1,20–1,28 (m, 3H); 1,44–1,53 (m, 4H); 1,77–1,88 (m, 4H); 2,09 (s, 6H); 2,46 y 2,61 (2 s, 2H); 4,04–4,22 (m, 2H); 4,62 y 4,77 (s, 2H); 6,82–6,85 (m, 1H); 7,02–7,06 (m, 1H); 7,22–7,25 (m, 1H).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 355,2, R_t = 2,5 min.

Se trata de una mezcla de diastereoisómeros en la proporción de aprox. 1:1 que sigue estando contaminada con aprox. el 15 % de educto.

*Eta*pa 3: 8-(dimetilamino)-8-tiofenil-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-ona (Bloque fundamental nº 8, diastereómero polar,

Bloque fundamental nº 9, diastereómero no polar)

Se añadió una solución de la mezcla de diastereoisómeros de éster etílico del ácido (4-dimetilamino-1-nitrometil-4-tiofen-2-ilciclohexil)acético (4,90 g, 13,8 mmol) en etanol (138 ml) a una mezcla de polvo de hierro (3,85 g, 69 mmol) y cloruro de amonio (18,5 g, 345 mmol) en agua (14 ml) y se calentó la mezcla durante 5 h a reflujo. A continuación, se filtró la mezcla de reacción, se añadió una solución de bicarbonato de magnesio saturada (4 ml) al filtrado y se concentró la mezcla al vacío. Se separó el residuo por cromatografía de resolución rápida (200 g, 20 x 5,7 cm) con cloruro de metileno/metanol (10:1) y amoníaco al 1 % (32 % en agua).

Rendimiento: 2,33 g (61 %), mezcla de diastereoisómeros en la proporción de aprox. 1:1

La mezcla de diastereoisómeros se separó por cromatografía de presión media repetida (230 g, 3,6 x 46 cm) o cromatografía de resolución rápida (100 g, 20 x 4,0 cm), siendo el material de columna usado gel de sílice esférico (PharmPrep 60 CC (40-63 μm) y siendo el eluyente usado cloruro de metileno/metanol 95:5 y amoníaco al 1 % (32 % en H₂O). La proporción entre el peso de muestra y gel de sílice fue en cada caso de aprox. 1:200.

Bloque fundamental nº 8 (diastereómero polar)

55

Punto de fusión: 215 °C, sólido blanco

RMN ¹H (CDCl₃): 1,47–1,55 (m, 2H); 1,78–1,86 (m, 2H); 1,97–2,09 (m, 4H); 2,10 (s, 6H); 2,12 (s, 2H); 3,23 (s, 2H); 5,69 (br s, 1H); 6,85 (dd, 1H, J = 1,1, 3,6 Hz); 7,05 (dd, 1H, J = 3,6, 5,1 Hz); 7,25 (dd, 1H, J = 1,2, 5,1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃): 32,6; 32,7; 38,1; 38,8; 43,1; 53,0; 59,3; 123,4; 124,9; 126,3; 142,6; 177,5.

LC-MS: m/z: [MH–HNMe₂]⁺ = 234,2 (100 %) y [M+H]⁺ = 279,2 (16 %), R_t = 1,3 min.

Bloque fundamental nº 9 (diastereoisómero no polar)

Punto de fusión: 213-222 °C, sólido blanco

RMN ¹H (CDCl₃): 1,46–1,54 (m, 2H); 1,76–1,84 (m, 2H); 1,93–2,12 (m, 4H); 2,09 (s, 6H); 2,26 (s, 2H); 3,08 (s, 2H); 5,78 (br s, 1H); 6,85 (dd, 1H, J = 1,1, 3,6 Hz); 7,04 (dd, 1H, J = 3,6, 5,1 Hz); 7,24 (dd, 1H, J = 1,1, 5,1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃): 32,7; 32,8; 38,1; 38,9; 42,5; 53,6; 59,5; 123,4; 124,8; 124,9; 126,3; 142,7; 177,5.
 LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 234,2 (100 %) y [M+H]⁺ = 279,2 (22 %), R_t = 1,4 min.

Bloque fundamental nº 10

5

Etapa 1: bromuro de ciclopent-1-en-magnesio

Se calentaron magnesio (1,70 g, 70 mmol) y un cristal de yodo en un aparato seguro de manera que se formó yodo gaseoso. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y a continuación se añadió tetrahidrofurano anhidro (17 ml) y cristal de yodo adicional. A continuación, se añadió una solución de 1-bromociclopenteno (10,3 g, 70 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (23 ml) gota a gota de manera que la mezcla de reacción inició la ebullición. Se agitó la mezcla durante 1 h más a reflujo y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La solución obtenida de esta forma se empleó en la etapa siguiente.

15 *Etapa 2: (8-ciclopent-1-enil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-il)-dimetilamina*

Se añadió una solución de 8-(dimetilamino)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (6,05 g, 28,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) gota a gota a la solución de la etapa 1 (máx. 70 mmol). Se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente y a continuación durante 2 h a 60 °C y posteriormente se añadió solución de cloruro de amonio saturada (50 ml) y agua (50 ml), mientras se enfriaba con hielo. Se ajustó el pH de la mezcla a 9 con una solución de hidróxido de sodio 4 N. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de resolución rápida (400 g, 20 x 7,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

25 Rendimiento: 2,54 g (35 %), aceite amarillo

RMN ¹H (CDCl₃): 1,50–1,60 (2 H, m); 1,70–1,94 (8 H, m); 2,20 (6 H, s); 2,24–2,30 (2 H, m); 2,31–2,39 (2 H, m); 3,88–3,96 (4 H, m); 5,53 (1 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): 23,6; 29,0; 31,4; 32,2; 33,1; 38,5; 58,4; 64,1; 109,0; 128,2; 143,8.

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 252,3, R_t = 1,9 min.

30

Etapa 3: (8-ciclopentil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-il)-dimetilamina

Se añadió rodio al 5 % sobre óxido de aluminio activado (2,05 g, 1 mmol) a una solución de (8-ciclopent-1-enil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-il)-dimetilamina (2,53 g, 10 mmol) en metanol anhidro (220 ml). Se agitó la suspensión durante 18 h a 50 °C y bajo una presión de hidrógeno de 4 bar y a continuación se filtró a través de Celita que había sido lavada previamente con metanol. Se concentró el filtrado al vacío.

Rendimiento: 2,51 g (100 %), aceite amarillo

RMN ¹H (CDCl₃): 1,20–1,34 (2 H, m); 1,38–1,64 (10 H, m); 1,68–1,78 (2 H, m); 1,82–1,94 (2 H, m); 2,07 (1 H, m); 2,27 (6 H, s); 3,91–3,94 (4 H, m).

40 RMN ¹³C (CDCl₃): 25,0; 28,0; 28,5; 30,0; 37,8; 43,8; 57,5; 64,1; 109,6.

Etapa 4: 4-ciclopentil-4-dimetilaminociclohexanona

Se agitó una solución de (8-ciclopentil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-il)-dimetilamina (5,21 g, 20,5 mmol) en ácido sulfúrico acuoso 1 M (150 ml) durante 48 h a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con cloruro de metileno (2 x 70 ml). Se alcalinizó la fase acuosa con una solución de hidróxido de sodio 4 N y se extrajo con cloruro de metileno (4 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 3,52 g (82 %), aceite amarillo

50 RMN ¹H (CDCl₃): 1,18–1,34 (2 H, m); 1,40–1,80 (8 H, m); 1,96–2,08 (2 H, m); 2,10–2,22 (3 H, m); 2,34 (6 H, s); 2,51–2,63 (2 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): 24,9; 28,6; 30,1; 36,6; 37,2; 38,0; 43,4; 57,5.

El carbono del carbonilo se detectó mediante un espectro gHMBC a 212 ppm.

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 210,3, R_t = 0,8 min.

55 *Etapa 5: éster etílico del ácido (4-ciclopentil-4-dimetilaminociclohexiliden)acético*

Se añadió terc-butanolato de potasio (2,99 g, 26,7 mmol) a una solución de éster trietilico del ácido fosfonoacético (6,74 g, 5,98 ml, 30,1 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (30 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a 50 °C. Se enfrió la solución a temperatura ambiente y a continuación se añadió una solución de 4-ciclopentil-4-dimetilaminociclohexanona (3,96 g, 18,9 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua con hielo (75 g). Se extrajo la suspensión con éter dietílico (4 x 40 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se añadió primero tolueno repetidamente al residuo y cada vez se concentró de nuevo la mezcla al vacío y posteriormente se repitió el procedimiento con ciclohexano. Se recogió este residuo (5,49 g) en acetato de etilo (30 ml) y se extrajo la solución con ácido acético con una concentración del 10 % (5 x 30 ml). Se alcalinizaron las fases acuosas ácidas combinadas con una solución de hidróxido de sodio 4 N y se extrajo con cloruro de

metileno (5 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 4,36 g (77 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,14–1,70 (13 H, m); 1,78–2,40 (5 H, m); 2,32 (6 H, s); 2,57 (1 H, br t, J = 13,9 Hz); 3,55 (1 H, br d, J = 12,6 Hz); 4,13 (2 H, q, J = 7,0 Hz); 5,58 (1 H, s).

5

Etapa 6: éster etílico del ácido (4-ciclopentil-4-dimetilamino-1-nitrometilciclohexil)acético

Se añadió nitrometano (1,22 ml, 1,07 ml, 20 mmol) a una mezcla de éster etílico del ácido (4-ciclopentil-4-dimetilaminociclohexilideno)acético (4,35 g, 15,6 mmol) y fluoruro de tetra-n-butilamonio trihidratado (5,36 g, 17 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (37 ml). Se agitó la solución durante 7,5 h a 70 °C y a continuación 18 h a 45 °C. Se concentró la mezcla al vacío. El residuo (9,9 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (400 g, 20 x 7,5 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (1:4).

Rendimiento: 3,04 g (57 %), aceite amarillento.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,26 (0,3 H, t, J = 7,0 Hz); 1,27 (2,7 H, t, J = 7,1 Hz); 1,30–1,75 (16 H, m); 2,06 (1 H, m); 2,24 (6 H, s); 2,46 (0,2 H, s); 2,59 (1,8 H, s); 4,15 (2 H, q, J = 7,1 Hz); 4,58 (1,8 H, s); 4,81 (0,2 H, s)

RMN ¹³C (CDCl₃): 14,2; 25,05; 24,14; 25,4; 28,1; 28,45; 28,50; 35,0; 36,8; 37,7; 43,6; 44,0; 44,1; 57,4; 60,1; 60,2; 84,3; 171,3.

Se trata de una mezcla de diastereoisómeros.

20 *Etapa 7: 8-ciclopentil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona*

Se añadió una suspensión acuosa de níquel de Raney con una concentración del 50 % (1,15 ml) a una solución de éster etílico del ácido (4-ciclopentil-4-dimetilamino-1-nitrometilciclohexil)acético (3,04 g) en metanol (50 ml). Se agitó la suspensión durante 5 h a 60 °C y bajo una presión de hidrógeno de 5 bar. Se filtró la suspensión a través de Celita, se lavó el residuo en el filtro con metanol (2 x 10 ml) y se concentró el filtrado al vacío.

Rendimiento: 2,36 g (100 %), sólido blanco

RMN ¹H (CDCl₃): 1,16–1,80 (16 H, m); 2,05 (1 H, m); 2,12 (0,3 H, s); 2,20 (1,7 H, s); 2,26 (6 H, s); 3,09 (1,7 H, s); 3,18 (0,3 H, s); 6,04 (1 H, br s).

Se trata de una mezcla de diastereoisómeros en la proporción de aprox. 7:1.

30

Etapa 8: éster terc-butílico del ácido 8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decan-2-carboxílico

Se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (2,14 g, 9,83 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) y 4-dimetilaminopiridina (69 mg, 0,87 mmol) a una solución de 8-ciclopentil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (2,36 g, 8,92 mmol) en acetonitrilo anhidro (60 ml) y a continuación se agitó la mezcla durante toda la noche a 50 °C. Dado que la conversión (RMN ¹H) no fue completa, se añadió más carbonato de di-terc-butilo (2,14 g, 9,83 mmol) y se agitó la mezcla durante otras 18 h a 50 °C. Se concentró la mezcla al vacío y se recogió el residuo en cloruro de metileno (100 ml). Se lavó la solución con agua (3 x 80 ml) y solución de cloruro de sodio saturada (2 x 50 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (3,54 g) se purificó por

40 cromatografía de resolución rápida (200 g, 20 x 5,7 cm) con cloruro de metileno/metanol (98:2-95:5).

diastereoisómero no polar

Rendimiento: 1,74 g (53 %), sólido amarillento

45 RMN ¹H (CDCl₃): 1,16–1,36 (6 H, m); 1,38–1,63 (6 H, m); 1,51 (9 H, s); 1,64–1,80 (4 H, m); 2,05 (1 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,40 (2 H, s); 3,44 (2 H, s).

diastereoisómero polar

50 Rendimiento: 408 mg (12 %), aceite amarillo

RMN ¹H (CDCl₃): 1,10–1,85 (25 H, m); 2,06 (1 H, m); 2,25 (6 H, s); 2,32 (2 H, s); 3,54 (2 H, s).

Etapa 9: 8-ciclopentil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (Bloque fundamental nº 10 diastereoisómero no polar)

55

Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico - diastereoisómero no polar (1,74 g, 4,77 mmol) en cloruro de metileno anhidro (75 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla al vacío, se recogió el residuo en cloruro de metileno (150 ml) y se lavó la solución con una solución de bicarbonato de magnesio saturada (3 x 50 ml). Se extrajo la fase acuosa con una mezcla de cloruro de metileno/isopropanol (4:1, 3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Bloque fundamental nº 10

65 Rendimiento: 1,08 g (86 %), sólido blanco

RMN ¹H (CDCl₃): 1,16–1,82 (16 H, m); 2,06 (1 H, m); 2,21 (2 H, s); 2,26 (6 H, s); 3,10 (2 H, s); 5,86 (1 H, br s).

Bloque fundamental nº 11*(8-butil-2-azaspiro[4.5]dec-8-il)-dimetilamina*

5

Se añadió una solución del Ejemplo nº 19 (5,00 g, 19,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (3,01 g, 79,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) en un aparato calentado minuciosamente, mientras se enfriaba con hielo, y se agitó la mezcla durante 18 h a 50 °C y a continuación 72 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (3 ml), solución de hidróxido de sodio con una concentración del 15 % (3 ml) y de nuevo agua (9 ml) gota a gota a la mezcla de reacción, mientras se enfriaba con hielo, y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se filtró la suspensión a través de arena de mar, se lavó el residuo con tetrahidrofurano y se secó el filtrado con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se recogió el residuo varias veces en cloruro de metileno (3 x 25 ml) y en cada caso se concentró la solución al vacío.

15 Bloque fundamental nº 11

Rendimiento: 4,71 g (100 %), aceite amarillo

RMN ¹H (CDCl₃): 0,87 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,14–1,33 (10 H, m); 1,44–1,57 (8 H, m); 2,13 (6 H, s); 2,80 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 3,65 (1 H, br s).

20

Bloque fundamental nº 12*Etapa 1: 8-ciclopentilmetil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona*

25 Una solución de 8-(dimetilamino)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,96 g, 8,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) se añadió gota a gota a una solución de yoduro de ciclopentilmetilmagnesio (aprox. 32 mmol) en una atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y a continuación se añadió solución saturada de cloruro de amonio (80 ml), mientras se enfriaba con hielo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo (1,88 g) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (100 g, 20 x 4,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

Rendimiento: 519 mg (21 %), sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,98-1,10 (2 H, m); 1,10-1,17 (2 H, m); 1,30-1,40 (4 H, m); 1,42-1,84 (9 H, m); 2,01 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 2,17 (6 H, s); 3,28 (2 H, dd, J = 13,9 y 0,8 Hz); 6,51 (1 H, s).35 RMN ¹³C (CDCl₃): 25,2; 27,2; 29,1; 32,2; 35,3; 36,1; 36,9; 38,9; 43,8; 56,2; 183,3.*Etapa 2: (8-ciclopentilmetil-2-azaspiro[4.5]dec-8-il)dimetilamina (Bloque fundamental nº 12)*

40 Una solución de 8-ciclopentilmetil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (539 mg, 1,93 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (368 mg, 9,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), mientras se enfriaba con hielo. La mezcla se agitó durante 18 h a 50 °C y seguidamente se añadieron agua (377 µl), solución de hidróxido sódico 1 N (754 µl) y de nuevo agua (754 µl) gota a gota, mientras se enfriaba con hielo. La suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se filtró a través de sulfato sódico, el residuo en el filtro se lavó con tetrahidrofurano y el filtrado se concentró al vacío.

45 Rendimiento: 463 mg (90 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,00-1,12 (2 H, m); 1,17-1,27 (2 H, m); 1,31-1,95 (17 H, m); 2,18 (6 H, s); 2,64 (2 H, s); 2,93 (2 H, t, J = 7,0 Hz). La señal NH no pudo identificarse.RMN ¹³C (CDCl₃): 25,0; 29,8; 31,8; 35,1; 36,0; 36,7; 37,2; 37,4; 42,6; 46,6; 56,9; 60,7.**50 Bloque fundamental nº 13***8-(Dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona* (Bloque fundamental nº 13, diastereómero polar)

55 Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-2-oxo-3-azaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (Ejemplo nº 252, diastereoisómero polar) (900 mg, 2,3 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió cloruro de metileno (30 ml) al residuo y la mezcla se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (622 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (18 g, 20 x 2,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (14:1) y amoniaco al 0,5 % (25 % en agua).

Bloque fundamental nº 13 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 502 mg (75 %), sólido blanco

65 Punto de fusión: 198-201 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,46-1,54 (2 H, m); 1,72-1,80 (2 H, m); 1,85-2,10 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,25 (2 H, s); 2,45 (3 H, d,

J = 1,0 Hz); 3,07 (2 H, s); 5,72 (1 H, br s); 6,61 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 6,66-6,69 (1 H, m).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 15,2; 32,6; 32,8; 38,2; 38,9; 42,3; 53,7; 59,7; 124,5; 125,0; 137,9; 177,4. LC-MS: m/z: [MH-
 HNMe₂]⁺ = 248,3 (100 %) y [M+H]⁺ = 293,3 (10 %), R_t = 2,2 min.

5 **Bloque fundamental nº 14**

8-(Dimetilamino)-8-(5-metiltofeno-2-il)-3-azaspiro[4.5]decano-2-ona (Ejemplo nº 14, diastereómero no polar)

Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltofeno-
 10 2-il)-2-oxo-3-azaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (Ejemplo nº 251, diastereoisómero no polar) (820 mg, 2,09 mmol) en
 cloruro de metileno anhidro (50 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción
 se concentró al vacío, se añadió cloruro de metileno (30 ml) al residuo y la mezcla se lavó con solución saturada de
 bicarbonato sódico (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en
 15 bruto (530 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (18 g, 20 x 2,0 cm) con cloruro de
 metileno/metanol (95:5) y amoniacal al 1 % (25 % en agua).

Bloque fundamental nº 14 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 425 mg (70 %), sólido blanco

20 RMN ¹H (CDCl₃): 1,46-1,56 (2 H, m); 1,74-1,84 (2 H, m); 1,86-2,09 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,115 (2 H, s); 2,47 (3 H,
 d, J = 1,1 Hz); 3,22 (2 H, s); 5,78 (1 H, br s); 6,61 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 6,67-6,69 (1 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): 15,2; 32,6; 38,1; 38,8; 43,2; 52,7; 59,4; 124,5; 124,9; 137,9; 140,0; 177,4. LC-MS: m/z: [M+H]⁺ =
 293,3, R_t = 2,2 min.

25 **Bloque fundamental nº 15**

Etapas 1: 8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-3-ona

Una suspensión de 8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (536 mg, 2,4 mmol) en
 30 tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se añadió gota a gota a una solución 2 M de cloruro de fenilmagnesio en
 tetrahidrofurano (3 ml, 6 mmol), se enfrió a 0 °C, en argón y la mezcla se agitó a continuación durante 18 h a
 temperatura ambiente. Después de la adición de solución saturada de cloruro de amonio (15 ml) las fases se
 separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron
 con sulfato sódico y se concentraron al vacío.

35 Rendimiento: 601 mg (92 %), sólido blanco (producto en bruto)

Mezcla de diastereoisómeros: proporción de polar frente a no polar = 1:2.

La proporción de diastereoisómeros se determinó con ayuda de los singletes del grupo HN-CH₂ a 3,27
 (diastereoisómero polar) y 3,02 ppm (diastereoisómero no polar) en el espectro de RMN ¹H.

40

Etapas 2: éster terc-butílico del ácido 8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico

Una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (4,05 g, 18,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) y 4-
 dimetilaminopiridina (206 mg, 1,69 mmol) se añadió a una solución de 8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-3-
 45 ona (4,60 g, 16,9 mmol) en acetonitrilo anhidro (300 ml) y tetrahidrofurano anhidro (100 ml) y la mezcla se agitó
 durante 3 d a temperatura ambiente. Como la reacción no se había completado, se añadió de nuevo una solución de
 dicarbonato de di-terc-butilo (2,00 g, 9 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a 50 °C
 y 18 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a continuación al vacío, el residuo se disolvió en cloruro de
 metileno (100 ml) y la solución se lavó con agua (3 x 50 ml) y solución saturada de cloruro sódico (50 ml). La fase
 50 orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (7,00 g) se purificó mediante
 cromatografía de resolución rápida (400 g, 20 x 7,5 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1).

Diastereoisómero no polar

Rendimiento: 1,40 g (22 %), sólido blanco

Punto de fusión: 174-176 °C

55 RMN ¹H (CDCl₃): 1,34-1,42 (2 H, m); 1,53 (9 H, s); 1,72-1,82 (2 H, m); 1,96-2,03 (2 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,10-2,24 (2
 H, m); 2,25 (2 H, s); 3,61 (2 H, s); 7,26-7,31 (3 H, m); 7,36-7,41 (2 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): 28,1; 30,0; 32,2; 34,3; 38,0; 45,8; 56,6; 60,1; 82,8; 126,8; 127,4; 127,8; 150,1; 173,4.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 373,4, R_t = 2,6 min.

Diastereoisómero polar

60 Rendimiento: 1,26 g (20 %), sólido blanco

Punto de fusión: 176-181 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,34-1,44 (2 H, m); 1,48 (9 H, s); 1,68-1,77 (2 H, m); 1,90-2,03 (2 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,15-2,30 (2
 H, m); 2,48 (2 H, s); 3,36 (2 H, s); 7,28-7,32 (3 H, m); 7,36-7,42 (2 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): 28,0; 29,8; 32,3; 34,5; 38,0; 44,9; 57,6; 60,3; 60,5; 82,7; 126,8; 127,5; 127,8; 136,2; 150,1; 173,4.

65 LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 373,4, R_t = 3,0 min.

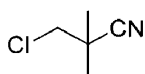
Etapa 3: 8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereómero no polar; Bloque fundamental nº 15)

Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (diastereoisómero no polar) (1,46 g, 3,9 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en cloruro de metileno (50 ml) y la solución se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío.

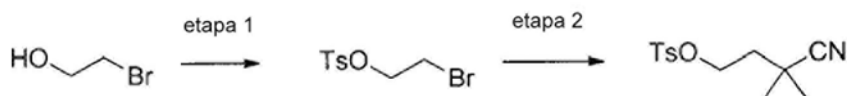
Rendimiento: 1,03 g (96 %), sólido blanco

Punto de fusión: > 260 °C

10 RMN ¹H (CDCl₃): 1,37-1,46 (2 H, m); 1,76-1,84 (2 H, m); 1,90-2,02 (2 H, br s); 2,04 (6 H, s); 2,06 (2 H, s); 2,15-2,27 (2 H, br s); 3,27 (2 H, s); 5,60 (1 H, s); 7,26-7,32 (3 H, m); 7,36-7,42 (2 H, m).

Agentes alquilantes**15 • 3-cloro-2,2-dimetilpropanonitrilo**

Se añadió isobutironitrilo (7 g, 101,2 mmol) a una solución de LDA (76 ml, 2 M en THF) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. A continuación se añadió una solución de bromoclorometano (39,16 g, 303,6 mmol) a -78 °C y se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se enfrió a -70 °C y se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio. El producto orgánico se extrajo con DCM (3X50 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida para dar el compuesto en bruto. Purificación mediante destilación a alto vacío para recoger una fracción pura a 70-120 °C para dar 7 g (43 %)

• 3-ciano-3-metilbutil-4-metilbencenosulfonato

30

• Etapa 1: 2-bromoetil-4-metil-bencenosulfonato

Se añadió piridina (96,87 ml, 1,20 mol) gota a gota a cloruro de p-toluenosulfonilo (45,76 g, 240,05 mmol) a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió 2-bromoetanol (30 g, 240,05 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se inactivó con HCl 5 N. El producto orgánico se extrajo con éter dietílico (200 mlx3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida para dar el compuesto en bruto. Purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120) usando acetato de etilo al 7-9 % en éter de petróleo como eluyente para dar 38 g (56 %) de 2-bromoetil-4-metil-bencenosulfonato como un líquido.

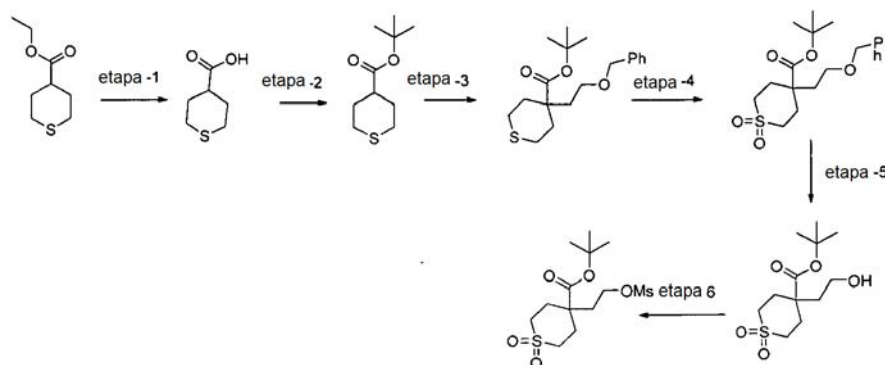
40

• Etapa 2: 3-ciano-3-metilbutil-4-metilbencenosulfonato

Se añadió isobutironitrilo (20 g, 289,39 mmol) a una solución de LDA recién preparada (115,75 ml de nBuLi 2,5 M se trató con 45,28 ml de disopropilamina en 1 l de THF) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. A continuación, se añadió una solución de 2-bromoetil-4-metilbencenosulfonato (38 g, 136,69 mmol) a -78 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a -10 °C y se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio. El producto orgánico se extrajo con acetato de etilo (3X100 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida para dar el compuesto en bruto. Purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200) usando acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo como eluyente para dar 4,2 g (11 %) de 3-ciano-3-metilbutil-4-metilbencenosulfonato como un líquido.

50

• 1,1-dióxido 4-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxilato de terc-butilo



• **Etapa 1: ácido tetrahidro-tiopiran-4-carboxílico**

5 A una solución en agitación de éster etílico del ácido tetrahidro-tiopiran-4-carboxílico (4,15 g, 23,8 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua (4:2:1) (168 ml) se le añadió LiOH, H₂O (3,0 g, 71,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 16 h a temperatura ambiente. Se evaporaron todos los disolventes y el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó mediante éter (2X50 ml). La capa acuosa se acidificó a continuación mediante solución de HCl 2 (N) y a continuación se extrajo mediante acetato de etilo (2X50 ml). La capa orgánica
10 combinada se lavó mediante agua (2X50 ml) y salmuera (50ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para dar el compuesto ácido tetrahidro-tiopiran-4-carboxílico (acetato de etilo al 50 %/hexano; valor R_f 0,3) (3,3 g, 94,8 %) como un sólido blanco.

• **Etapa 2: éster terc-butílico del ácido tetrahidro-tiopiran-4-carboxílico**

15 A una solución en agitación del compuesto ácido tetrahidro-tiopiran-4-carboxílico (3,85 g, 26,333 mmol) en diclorometano (75ml) se le añadió una solución de intermidato-1 (52,66 g, 263,33 mmol) en t-BuOH (75 ml). La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtro y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica se lavó mediante agua
20 (2X100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ para obtener el material en bruto. El material impuro se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 malla; acetato de etilo al 10 %/hexano; valor R_f 0,5) para dar el compuesto éster terc-butílico del ácido tetrahidro-tiopiran-4-carboxílico (4,8 g, 90,1 %) como un líquido amarillo claro.

25 • **Etapa 3: éster terc-butílico del ácido 4-(2-benciloxi-etil)-tetrahidro-tiopiran-4-carboxílico**

A una solución en agitación de diisopropilamina (4,52 ml, 33,217 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió gota a gota n-Buli (14,7 ml, 30,83 mmol) a -78 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a continuación a 0 °C durante 30 min. Una solución del compuesto éster terc-butílico del ácido tetrahidro-tiopiran-4-
30 carboxílico (4,8 g, 23,72 mmol) en tetrahidrofurano (66 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -78 °C y a continuación se agitó durante 1 h a la misma temperatura. A continuación se añadió (2-bromo-etoximetil)-benceno (4,86 ml, 29,65 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción a -78 °C y a continuación se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de solución saturada de cloruro de amonio (50 ml). La capa orgánica se separó y la parte acuosa se extrajo a continuación mediante acetato de etilo
35 (2X50 ml). La capa orgánica combinada se lavó mediante agua (2X100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para obtener el material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 malla; acetato de etilo al 10 %/hexano; valor R_f 0,4) para dar el compuesto éster terc-butílico del ácido 4-(2-benciloxi-etil)-tetrahidro-tiopiran-4-carboxílico (5,9 g, 79,21 %) como un líquido incoloro.

40

• **Etapa 4: 1,1-dióxido 4-(2-(benciloxi)etil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxilato de terc-butilo**

A una solución en agitación del compuesto éster terc-butílico del ácido 4-(2-benciloxi-etil)-tetrahidro-tiopiran-4-
45 carboxílico (5,9 g, 18,789 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano y agua (3:1) (180 ml) se le añadió Oxone (46,14 g, 75,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 2 h a temperatura ambiente. Se evaporó todo el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió a continuación en agua (200 ml). La parte acuosa se extrajo a continuación mediante acetato de etilo (2x200 ml). La capa orgánica combinada se lavó mediante agua (2X100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para obtener el material en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 malla; acetato de etilo
50 al 40 %/hexano; valor R_f 0,4) para dar 1,1-dióxido 4-(2-(benciloxi)etil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxilato de terc-butilo (5,8 g, 89,2 %) como un sólido blanquecino.

• **Etapa 5: 1,1-dióxido 4-(2-hidroxietil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxilato de terc-butilo**

Una solución del compuesto 1,1-dióxido 4-(2-(benciloxi)etil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxilato de terc-butilo (5,8 g, 16,76 mmol) en etanol (290 ml) se desoxigenó bien mediante argón gaseoso. A continuación se añadió Pd/C (10 %) (1,1 g) a la mezcla de reacción en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se desoxigenó de nuevo mediante argón y finalmente la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de hidrógeno.

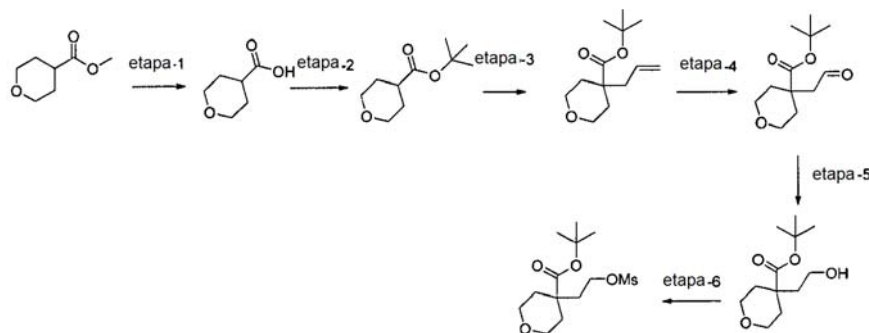
5 La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de un lecho de celita y se lavó mediante etanol (100 ml). El filtrado se concentró a continuación a presión reducida para obtener el compuesto 1,1-dióxido 4-(2-(hidroxietil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxilato de terc-butilo (acetato de etilo al 60 %/hexano; valor R_f 0,4) (4,4 g, 94,43 %) como un sólido blanquecino.

10 • **Etapa 6: 1,1-dióxido 4-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxilato de terc-butilo**

A una solución en agitación del compuesto 1,1-dióxido 4-(2-(hidroxietil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxilato de terc-butilo (4,4 g, 15,82 mmol) en diclorometano (110 ml) se le añadió trietilamina (4,3 ml, 31,46 mmol). A continuación se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,48 ml, 18,99 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (2X50 ml) y salmuera (50ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 para obtener el material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 230-400 malla; acetato de etilo al 50 %/hexano; valor R_f 0,5) para dar el compuesto 1,1-dióxido 4-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 79,9 %) como un sólido blanco.

15

20 • **4-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de terc-butilo**



25 • **Etapa 1: ácido tetrahydro-piran-4-carboxílico**

A una solución en agitación de éster metílico del ácido tetrahydro-piran-4-carboxílico (2 g, 13,87 mmol) en una mezcla de tetrahydrofurano, metanol y agua (4:2:1) (70 ml) se le añadió LiOH, H_2O (1,74 g, 41,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 16 h a temperatura ambiente. Se evaporaron todos los disolventes y el residuo se disolvió en agua (50 ml) y se lavó mediante éter (2X30 ml). La capa acuosa se acidificó a continuación mediante solución de HCl 2 (N) y a continuación se extrajo mediante acetato de etilo (2X50 ml). La capa orgánica combinada se lavó mediante agua (2X50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró a presión reducida para dar el compuesto ácido tetrahydro-piran-4-carboxílico (acetato de etilo al 50 %/hexano; valor R_f 0,3) (4,5 g, 49,9 %) como un sólido blanco.

30

35 • **Etapa 2: éster terc-butílico del ácido tetrahydro-piran-4-carboxílico**

A una solución en agitación del compuesto ácido tetrahydro-piran-4-carboxílico (0,46 g, 4,36 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió una solución de intermidato-1 (7,07 g, 35,38 mmol) en t-BuOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtro y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó mediante agua (2X30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 para obtener el material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 malla; acetato de etilo al 10 %/hexano; valor R_f 0,5) para dar el compuesto éster terc-butílico del ácido tetrahydro-piran-4-carboxílico (0,47 g, 71,32 %) como un líquido amarillo claro.

40

45 • **Etapa 3: éster terc-butílico del ácido 4-alil-tetrahydro-piran-4-carboxílico**

A una solución en agitación de diisopropilamina (2,2 ml, 16,107 mmol) en tetrahydrofurano (45 ml) se le añadió gota a gota n-Buli (7,36 ml, 15,456 mmol) a -78 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a continuación a 0 °C durante 30 min. Una solución del compuesto éster terc-butílico del ácido tetrahydro-piran-4-carboxílico (2,4 g, 12,88 mmol) en tetrahydrofurano (25 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -78 °C y a continuación se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Una solución de bromuro de alilo (2,18 g, 18,032 mmol) en tetrahydrofurano (25 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -78 °C y a continuación se agitó durante 1 h

50

a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de solución saturada de cloruro de amonio (50 ml). La capa orgánica se separó y la parte acuosa se extrajo a continuación mediante acetato de etilo (2X50 ml). La capa orgánica combinada se lavó mediante agua (2X50 ml) y salmuera (50ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para obtener el material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 malla; acetato de etilo al 10 %/hexano; valor R_f 0,5) para dar el compuesto éster terc-butílico del ácido 4-alil-tetrahydro-piran-4-carboxílico (2,6 g, 89,3 %) como un líquido amarillo claro.

• **Etapa 4: éster terc-butílico del ácido 4-(2-oxo-etil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico**

A una solución en agitación del compuesto éster terc-butílico del ácido 4-alil-tetrahydro-piran-4-carboxílico (3,0 g, 13,274 mmol) en acetona (75 ml) y agua (75 ml) se le añadió osmiato de potasio dihidrato (0,166 g, 0,4513 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0 °C y se añadió yodato sódico (11,35 g, 53,096 mmol) cuatro veces a intervalos de 15 min. Se dejó agitar durante 2 h. Se retiró por destilación acetona a presión reducida y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2X100 ml). La capa orgánica combinada se lavó mediante agua (2X50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para obtener el compuesto éster terc-butílico del ácido 4-(2-oxo-etil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico (acetato de etilo al 10 %/hexano; valor R_f 0,4) (2,9g, 95,8 %) como un líquido amarillo claro.

• **Etapa 5: éster terc-butílico del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico**

A una solución fría en agitación del compuesto éster terc-butílico del ácido 4-(2-oxo-etil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico (2,6 gm, 11,4 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió por partes NaHB₄ (0,433 mmol, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de hielo (10 g). La mezcla de reacción se concentró a continuación en rotavapor y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó mediante agua (2X50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ para obtener el material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 230-400 malla; acetato de etilo al 50 %/hexano; valor R_f 0,4) para dar el compuesto éster terc-butílico del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico (1,3 g, 49,5 %) como un sólido blanco.

• **Etapa 6: éster terc-butílico del ácido 4-(2-metanosulfoniloxi-etil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico**

A una solución en agitación del compuesto éster terc-butílico del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico (2,4 g, 10,42 mmol) en diclorometano (55 ml) se le añadió trietilamina (2,84 ml, 20,48 mmol). A continuación se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,43 g, 12,5 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó mediante agua (2X50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ para obtener el material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 230-400 malla; acetato de etilo al 50 %/hexano; valor R_f 0,5) para dar el compuesto éster terc-butílico del ácido 4-(2-metanosulfoniloxi-etil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico (2,4 g, 74,78 %) como un sólido blanco.

Ejemplo nº 1

(E)-1-[8-Bencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona

Se añadió cloruro de cinamilo (170 mg, 1,02 mmol) a una solución de (8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (diastereómero polar) (233 mg, 0,85 mmol) y trietilamina (128 mg, 176 µl, 1,3 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (20 ml) y se lavó con solución de carbonato potásico al 25 % de concentración (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (407 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en PharmPrep (40-63 µm, 18 g, 20 x 2,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (50:1).

Ejemplo nº 1 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 255 mg (74 %), sólido blanco
 Punto de fusión: 145-150 °C
 RMN ¹H (CDCl₃): 1,10-1,29 (m, 3H); 1,57-1,80 (m, 7H); 2,30 y 2,31 (2 s, 6H); 2,62 y 2,65 (2 s, 2H); 3,14 y 3,19 (2 s, 2H); 3,57 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 3,62 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 6,50 y 6,68 (2 d, 1H, J = 15,5 Hz); 7,05-7,55 (m, 10H); 7,61 y 7,65 (2 d, 1H, J = 9,0 Hz).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 29,6; 29,7; 29,8; 29,9; 36,9; 37,0; 37,1; 37,7; 39,7; 40,0; 42,2; 44,2; 44,9; 54,4; 54,8; 57,7; 118,6; 118,8; 125,7; 126,0; 127,8; 127,9; 128,0; 128,69; 128,72; 129,5; 130,5; 130,7; 135,4; 138,8; 139,2; 141,4; 141,6; 164,8; 164,9.
 Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).
 LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 403,4, R_t = 3,1 min.

Ejemplo nº 2*(E)-1-[8-Bencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona*

- 5 Se añadió cloruro de cinamilo (120 mg, 0,72 mmol) a una solución de (8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (diastereómero no polar) (165 mg, 0,6 mmol) y trietilamina (92 mg, 126 µl, 0,9 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (20 ml) y se lavó con solución de carbonato potásico al 25 % de concentración (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (253 mg) se purificó
- 10 mediante cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (30:1) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 2 (diastereoisómero no polar)

- 15 Rendimiento: 208 mg (86 %), aceite incoloro
 RMN ¹H (CDCl₃): 1,15-1,28 (m, 4H); 1,47 y 1,56 (2 t, 2H, J = 7,2 Hz); 1,65-1,90 (m, 4H); 2,30 (s, 6H); 2,64 (s, 2H); 3,30 y 3,35 (2 s, 2H); 3,53 y 3,56 (2 t, 2H, J = 7,1 Hz); 6,65 y 6,69 (2 d, 1H, J = 6,2 Hz); 7,10-7,15 (m, 2H); 7,17-7,38 (m, 6H); 7,48-7,52 (m, 2H); 7,64 y 7,68 (2 d, 1H, J = 7,0 Hz).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 29,0; 29,1; 29,5; 29,6; 32,0; 33,6; 36,5; 36,6; 37,0; 39,9; 42,0; 44,8; 45,3; 57,6; 58,8; 59,9; 118,5; 20 118,9; 125,6; 125,7; 127,7; 127,75; 127,8; 128,7; 129,4; 130,6; 130,65; 135,4; 139,0; 139,3; 141,3; 141,5; 164,6; 164,7.
 Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).
 LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 403,4, R_t = 3,2 min.

25 Ejemplo nº 3*(3,8-Dibencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina* (Ejemplo nº 3, diastereómero no polar)

- Se añadieron benzaldehído (117 mg, 111 µl, 1,1 mmol) y ácido acético glacial (500 µl) a una solución de (8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (diastereómero no polar) (178 mg, 0,65 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la adición de cianoborohidruro sódico (173 mg, 2,7 mmol) la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con cloruro de metileno (20 ml), se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato
- 30 sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto (231 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 3 (diastereoisómero no polar)

- 40 Rendimiento: 163 mg (69 %), sólido blanco
 Punto de fusión: no se puede determinar
 RMN ¹H (CDCl₃): 1,14-1,28 (m, 4H); 1,33 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 1,58-1,70 (m, 4H); 2,27 (s, 8H); 2,47 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 2,61 (s, 2H); 3,51 (s, 2H); 7,10-7,29 (m, 10H).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 29,5; 32,8; 35,2; 36,8; 37,1; 40,9; 54,1; 57,6; 60,7; 68,6; 125,5; 126,6; 127,7; 128,0; 128,6; 130,7;
 45 139,5.
 LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 363,4, R_t = 2,1 min.

Ejemplo nº 4

- 50 *(E)-1-(8-Dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona* (Ejemplo nº 4, diastereómero polar)

Se añadió cloruro de cinamilo (90 mg, 0,54 mmol) a una solución de dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (diastereómero polar) (120 mg, 0,45 mmol) y trietilamina (68 mg, 93 µl, 0,68 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió solución de carbonato potásico 1 M (5 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 15 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo posteriormente con cloruro de metileno (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo (246 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (35 g, 24 x 2 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5).

60 Ejemplo nº 4 (diastereómero polar)

- Rendimiento: 143 mg (80 %), sólido amarillo.
 Punto de fusión: 127-129 °C
 RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,28-1,38 (m, 2H); 1,59-1,78 (m, 4H); 2,01 (s, 10H); 3,29 (s, 1H); 3,44 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 3,55 (s, 1H); 3,69 (t, 1H, J = 7,01 Hz); 6,92-7,00 (m, 2H); 7,03-7,12 (m, 2H); 7,34-7,51 (m, 4H); 7,65-7,76 (m, 2H).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 31,2; 32,9; 33,5; 35,6; 38,1; 40,1; 42,1; 44,4; 45,0; 56,3; 59,9; 118,4; 118,6; 123,4; 123,7; 124,9;

125,2; 126,2; 126,4; 127,8; 127,9; 128,8; 129,5; 129,6; 135,3; 135,4; 141,8; 164,8; 165,0. Algunas señales C están duplicadas debido a la estructura de amida.

LC-MS: $[MH-HNMe_2]^+$: $m/z = 350,2$ (100 %) y $[M+H]^+$: $m/z = 395,3$ (10 %), $R_t = 3,1$ min.

5 Ejemplo nº 5

(E)-1-(8-Dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (Ejemplo nº 5, diastereómero no polar)

- 10 Se añadió cloruro de cinamilo (98 mg, 0,59 mmol) a una solución de dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (diastereómero no polar) (130 mg, 0,49 mmol) y trietilamina (75 mg, 103 μ l, 0,74 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución de carbonato potásico (5 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 15 min. Las fases se separaron a continuación y la fase acuosa se extrajo posteriormente con cloruro de metileno (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto (200 mg) se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (18 g, 20 x 2,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5). Dado que la producción obtenida (125 mg) aún contenía impurezas, el residuo se recogió en acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se acidificó con ácido fórmico y se extrajo con agua (3 x 10 ml). La fase acuosa ácida se hizo alcalina con solución de carbonato potásico 1 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas de la extracción alcalina se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío

Ejemplo nº 5 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 109 mg (57 %), aceite incoloro

- 25 RMN 1H ($CDCl_3$): 1,42-1,51 (m, 2H); 1,68-1,79 (m, 2H); 1,82 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 1,91 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 2,05-2,11 (m, 4H); 2,12 (s, 6H); 3,336 y 3,375 (2 s, 2H); 3,65 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz); 3,70 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz); 6,63 (d, 0,5H, $J = 15,5$ Hz); 6,72 (d, 0,5H, $J = 15,5$ Hz); 6,85 (dd, 0,5H, $J = 1,1, 3,6$ Hz); 6,87 (dd, 0,5H, $J = 1,1, 3,6$ Hz); 7,04 (dt, 1H, $J = 3,6, 5,2$ Hz); 7,24 (ddd, 1H, $J = 1,1, 5,1, 6,1$ Hz); 7,30-7,39 (m, 3H); 7,46-7,54 (m, 2H); 7,66 (d, 0,5H, $J = 15,5$ Hz); 7,68 (d, 0,5H, $J = 15,5$ Hz).

- 30 RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 30,9; 31,0; 33,1; 38,1; 38,1; 40,1; 42,3; 44,6; 45,2; 53,4; 56,4; 57,5; 59,8; 118,5; 123,5; 124,9; 126,3; 127,8; 128,7; 129,5; 130,9; 135,3; 141,7; 164,9.

Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).

LC-MS: m/z : $[MH-HNMe_2]^+ = 350,2$ (100 %) y $[M+H]^+ = 395,3$ (25 %), $R_t = 3,04$ min.

35 Ejemplo nº 6

Amida del ácido 8-dimetilamino-N-etil-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (Ejemplo nº 6, diastereómero polar)

- 40 Se añadió isocianato de etilo (55 mg, 61 μ l, 0,77 mmol) a una solución de dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (diastereómero polar) (130 mg, 0,49 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución de carbonato potásico 1 M (1 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 min y a continuación se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y solución de carbonato potásico y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (9:1).

Ejemplo nº 6 (diastereómero polar)

- 50 Rendimiento: 150 mg (91 %), aceite incoloro

RMN 1H ($CDCl_3$): 1,12 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz); 1,38 (ddd, 2H, $J = 3,5, 10,3, 13,6$ Hz); 1,62 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz); 1,64-1,72 (m, 2H); 1,86-1,96 (m, 2H); 2,08 (s, 6H); 2,11-2,19 (m, 2H); 3,18 (br s, 2H); 3,23 (dd, 1H, $J = 5,6, 7,0$ Hz); 3,27 (dd, 1H, $J = 5,5, 7,2$ Hz); 3,35 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz); 4,11 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz); 6,84 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz); 7,02 (dd, 1H, $J = 3,6, 5,1$ Hz); 7,22 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz).

- 55 RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 15,7; 31,3; 33,2; 35,3; 36,7; 38,1; 41,6; 43,9; 55,1; 59,9; 123,4; 125,0; 126,2; 142,7; 156,9.

LC-MS: m/z : $[MH-HNMe_2]^+ = 291,2$ (100 %) y $[M+H]^+ = 336,3$ (50 %), $R_t = 2,5$ min.

Ejemplo nº 7

- 60 *(3-Bencil-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4,5]decan-8-il)-dimetilamina* (Ejemplo nº 7, diastereómero polar)

Se añadieron benzaldehído (79 mg, 75 μ l, 0,74 mmol) y cianoborohidruro sódico (161 mg, 2,57 mmol) a una solución turbia de dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (diastereómero polar) (150 mg, 0,57 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la adición de ácido acético (0,57 ml) la mezcla se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con solución de bicarbonato sódico (25 ml) y se extrajo con una mezcla de cloruro de metileno/2-

propanol (4:1, 3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto (209 mg) se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (20 g, 20 x 2,0 cm) con metanol y amoniaco al 0,1 % (25 % en H₂O).

5 Ejemplo nº 7 (diastereómero polar)

Rendimiento: 153 mg (76 %), sólido blanco

Punto de fusión: 59-60 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,39 (ddd, 2H, J = 3,2; 10,1 y 13,1 Hz); 1,52 (t, 2H, J = 6,8 Hz); 1,65-1,75 (m, 2H); 1,78-1,94 (m, 2H); 2,08 (s, 6H); 2,08-2,16 (m, 2H); 2,40 (s, 2H); 2,55 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 3,57 (s, 2H); 6,84 (dd, 1H, J = 1,0 y 3,5 Hz); 7,03 (dd, 1H, J = 3,6 y 5,1 Hz); 7,20-7,32 (m, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 33,8; 34,4; 38,1; 41,1; 53,7; 59,7; 60,8; 65,4 (br.); 123,1; 124,9; 126,1; 126,7; 128,2; 128,7; 139,5. Una señal de tienilo C (aprox. 143 ppm) no pudo identificarse.

LC-MS: [MH-HNMe₂]⁺: m/z = 310,3 (100 %) y [M+H]⁺: m/z = 355,3 (8 %), R_t = 1,0 min.

15

Ejemplo nº 8

Dimetil-[3-(piridin-4-il-metil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina (Ejemplo nº 8, diastereómero polar)

20 Se añadieron piridin-4-carbaldehído (133 mg, 117 µl, 1,24 mmol) y cianoborohidruro sódico (270 mg, 4,3 mmol) a una solución turbia de dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (diastereómero polar) (250 mg, 0,95 mmol) en metanol (9 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la adición de ácido acético (0,95 ml) la mezcla se agitó durante 3 h adicionales a temperatura ambiente. Se añadió de nuevo piridin-4-carbaldehído (66 mg, 58 µl, 0,61 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con solución de bicarbonato sódico (30 ml) y se extrajo con cloruro de metileno/2-propanol (4:1, 3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto (480 mg) se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (45 g, 10 x 3,5 cm) con metanol y amoniaco al 0,2 % (25 % en H₂O).

25

30 Ejemplo nº 8 (diastereómero polar)

Rendimiento: 155 mg (46 %), aceite amarillo

RMN ¹H (CDCl₃): 1,40 (ddd, 2H, J = 3,4; 10,0 y 13,3 Hz); 1,53 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 1,67-1,75 (m, 2H); 1,79-1,96 (m, 2H); 2,07 (s, 6H); 2,06-2,11 (m, 2H); 2,40 (s, 2H); 2,55 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 3,56 (s, 2H); 6,84 (dd, 1H, J = 1,1 y 3,6 Hz); 7,03 (dd, 1H, J = 3,5 y 5,1 Hz); 7,22 (dd, 1H, J = 1,0 y 5,1 Hz); 7,24-7,26 (m, 2H); 8,52 (dd, 2H, J = 1,6 y 4,4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃): 33,7; 34,2; 38,1 (2C); 41,2; 53,7; 59,4; 59,6; 65,5; 123,2; 123,5 (2C); 124,9; 126,1; 148,7; 149,7. Una señal de tienilo C (aprox. 143 ppm) no pudo identificarse.

LC-MS: [MH-HNMe₂]⁺: m/z = 276,3 (100 %) y [M+H]⁺: m/z = 321,3 (16 %), R_t = 0,3 min.

40

Ejemplo nº 9

Amida del ácido 8-bencil-8-(dimetilamino)-N-etil-3-azaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (Ejemplo nº 9, diastereómero no polar)

45

Se añadió isocianato de etilo (67 mg, 75 µl, 0,95 mmol) a una solución de (8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (diastereómero no polar) (166 mg, 0,61 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de la adición de cloruro de metileno (20 ml) la solución se lavó con solución de carbonato potásico al 25 % de concentración (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (200 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

50

Ejemplo nº 9 (diastereoisómero no polar)

55 Rendimiento: 167 mg (80 %), sólido blanco

Punto de fusión: 45-47 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,11 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,15-1,26 (m, 4H); 1,44 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 1,62-1,80 (m, 4H); 2,28 (s, 6H); 2,62 (s, 2H); 3,02 (s, 2H); 3,19-3,29 (m, 4H); 4,01 (br s, 1H); 6,99-7,28 (m, 5H),

RMN ¹³C (CDCl₃): 15,8; 29,1; 29,7; 33,2; 35,3; 36,6; 37,0; 41,5; 44,3; 57,6; 58,6; 125,7; 127,8; 130,6; 139,2; 156,9.

60

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 344,4, R_t = 2,6 min.

Ejemplo nº 10

(8-Bencil-3-(piridin-4-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (Ejemplo nº 10, diastereómero no polar)

65

Se añadieron 4-piridincarbaldehído (117 mg, 104 µl, 1,1 mmol) y ácido acético glacial (500 µl) a una solución de (8-

bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (diastereómero no polar) (174 mg, 0,64 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la adición de cianoborohidruro sódico (173 mg, 2,7 mmol) la mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Después de la adición de solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml) la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (197 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 10 (diastereoisómero no polar)

- 10 Rendimiento: 75 mg (30 %), aceite incoloro
 RMN ¹H (CDCl₃): 1,01-1,28 (m, 4H); 1,34 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 1,59-1,72 (m, 4H); 2,72 (s, 2H); 2,78 (s, 6H); 2,47 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 2,61 (s, 2H); 3,50 (s, 2H); 7,10-7,13 (m, 2H); 7,15-7,25 (m, 5H); 8,48-8,50 (m, 2H).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 29,4; 32,7; 35,1; 36,8; 37,1; 41,1; 54,1; 57,6; 59,4; 68,7; 123,5; 125,6; 127,7; 130,7; 139,5; 148,8; 149,6.
 15 LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 364,4, R_t = 0,4 min.

Ejemplo nº 11

Etapa 1: *N,N*-dimetil-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-amina

- 20 Una solución de 8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (diastereómero no polar) (345 mg, 1,28 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (245 mg, 6,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se agitó a continuación durante toda la noche a 60 °C. Se añadieron agua (200 µl), solución de hidróxido sódico 1 N (500 µl) y de nuevo agua (500 µl) a la
 25 mezcla, mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de arena marina y el residuo se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío.
 Rendimiento: 329 mg (99 %), aceite
 RMN ¹H (CDCl₃): 1,23-1,32 (m, 2H); 1,53-1,62 (m, 2H), 1,65 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 1,77 (br s, 2H); 1,87-1,96 (m, 2H);
 30 2,04 (s, 6H); 2,23-2,35 (m, 1H); 2,52 (s, 2H); 2,94 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 7,27-7,33 (m, 3H); 7,34-7,40 (m, 2H).

Etapa 2: (*E*)-1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona (Ejemplo nº 11, diastereómero no polar)

- 35 Se añadieron trietilamina (94 mg, 129 µl, 0,93 mmol) y cloruro de cinamilo (123 mg, 0,74 mmol) a una solución de *N,N*-dimetil-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-amina (diastereómero no polar) (160 mg, 0,62 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la adición de cloruro de metileno (20 ml) la solución se lavó con solución de carbonato potásico al 25 % de concentración (2 x 20 ml) y la fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (247 mg) se purificó mediante
 40 cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 11 (diastereoisómero no polar)

- 45 Rendimiento: 146 mg (60 %), aceite
 RMN ¹H (CDCl₃): 1,34-1,44 (m, 2H); 1,64-1,76 (m, 2H); 1,86 y 1,95 (2 t, 2H, J = 7,2 Hz); 2,05 (s, 6H); 2,06-2,28 (m, 4H); 3,30 y 3,31 (2 s, 2H); 3,66 y 3,72 (2 t, 2H, J = 7,2 Hz); 6,60 y 6,72 (2 d, 1H, J = 15,5 Hz); 7,24-7,41 (m, 8H); 7,46-7,54 (m, 2H); 7,64 y 7,68 (2 d, 1H, J = 9,9 Hz).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 30,4; 30,5; 31,1; 31,2; 34,2; 38,1; 40,3; 42,5; 44,6; 45,2; 56,7; 57,9; 60,6; 118,4; 118,7; 126,6;
 50 127,4; 127,5; 127,6; 127,7; 127,8; 128,68; 128,74; 129,4; 129,5; 135,3; 135,4; 136,7; 141,6; 141,7; 164,8.
 Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).
 LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 389,4, R_t = 3,1 min.

Ejemplo nº 12

- 55 Etapa 1: *N,N*-dimetil-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-amina

Una solución de 8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (diastereómero no polar) (413 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (70 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (285 mg, 7,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se agitó a continuación a 60 °C durante
 60 toda la noche. Se añadieron agua (200 µl), solución de hidróxido sódico 1 N (500 µl) y de nuevo agua (500 µl) a la mezcla, mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de arena marina y el residuo se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío.
 65 Rendimiento: 374 mg (96 %), aceite
 RMN ¹H (CDCl₃): 1,23-1,35 (m, 2H); 1,39 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 1,56-1,67 (m, 2H); 1,78-1,95 (m, 4H); 2,03 (s, 6H); 2,17-

2,33 (m, 1H); 2,79 (s, 2H); 2,88 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 7,24-7,33 (m, 3H); 7,34-7,40 (m, 2H).

Etapas 2: (E)-1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona (Ejemplo nº 12, diastereómero polar)

5

Se añadieron trietilamina (97 mg, 133 µl, 0,96 mmol) y cloruro de cinamilo (128 mg, 0,77 mmol) a una solución de N,N-dimetil-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-amina (diastereómero polar) (165 mg, 0,64 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la adición de cloruro de metileno (20 ml) la solución se lavó con solución de carbonato potásico al 25 % de concentración (2 x 20 ml) y la fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (290 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 12 (diastereoisómero polar)

15

Rendimiento: 169 mg (68 %), aceite

RMN ¹H (CDCl₃): 1,28-1,39 (m, 2H); 1,57-1,74 (m, 4H); 1,82-2,01 (m, 2H); 2,04 y 2,05 (2 s, 6H); 2,20-2,46 (m, 2H); 3,54-3,67 (m, 4H); 6,71 y 6,77 (2 d, 1H, J = 15,4 Hz); 7,27-7,43 (m, 8H); 7,50-7,57 (m, 2H); 7,68 y 7,72 (2 d, 1H, J = 5,6 Hz).

20

RMN ¹³C (CDCl₃): 30,1; 31,0; 31,3; 31,4; 36,0; 38,0; 38,1; 40,3; 42,4; 44,4; 45,0; 55,5; 56,2; 60,8; 118,5; 118,7; 126,5; 126,7; 127,6; 127,7; 127,8; 127,81; 127,9; 128,7; 128,8; 129,5; 129,54; 135,3; 135,4; 137,4; 141,7; 164,87; 164,92.

Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 389,4, R_t = 3,1 min.

25

Ejemplo nº 13

(E)-1-[8-(Dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona (Ejemplo nº 13, diastereómero polar)

30

Se añadió cloruro de cinamilo (143 mg, 0,86 mmol) a una solución de 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona (diastereómero polar) (200 mg, 0,72 mmol) y trietilamina (110 mg, 152 µl, 1,1 mmol) en cloruro de metileno absoluto (10 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a continuación a pH 9-10 con solución de carbonato potásico 1 M y se agitó durante 15 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo (296 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/metanol (4:1), como resultado de lo cual se obtuvieron 210 mg. Dado que aún estaban presentes impurezas ligeramente no polares, el producto se purificó de nuevo por medio de cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice esférica (PharmPrep 60 CC, 40-63 mm, 10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/metanol (97:3) → acetato de etilo/metanol (4:1).

35

Ejemplo nº 13 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 185 mg (63 %), aceite viscoso incoloro

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,29-1,38 (m, 2H); 1,58-1,68 (m, 3H); 1,73 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 1,88-1,98 (m, 4H); 2,01 (s, 6H); 2,41 (s, 3H); 3,27 (s, 1H); 3,43 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 3,54 (s, 1H); 3,69 (t, J = 7,0 Hz, 1H); 6,69-6,73 (m, 2H); 7,35-7,49 (m, 5H); 7,66-7,74 (m, 2H).

45

RMN ¹³C (DMSO-d₆): 15,3; 31,0; 32,8; 38,2; 38,3; 42,0; 44,5; 45,0; 120,1; 120,5; 125,1; 125,2; 125,3; 128,4; 128,5; 128,6; 129,1; 129,2; 129,3; 129,9; 130,0; 135,5; 135,6; 137,2; 140,6; 140,7; 164,2.

Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 364,2, R_t = 3,2 min.

50

Ejemplo nº 14

3-Bencil-8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (Ejemplo nº 14, diastereómero polar)

55

Una mezcla de 8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereoisómero polar) (200 mg, 0,72 mmol) y *tert*-butilato potásico (98 mg, 0,87 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se agitó durante 40 min a temperatura ambiente, antes de que se añadiera bromuro de bencilo (149 mg, 104 µl, 0,87 mmol) y se llevó a cabo agitación durante 3 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (38 g, 20 x 2,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) + amoníaco al 1 % (25 % en H₂O). Dado que el producto obtenido (155 mg) aún contenía impurezas, se purificó de nuevo por medio de cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) + amoníaco al 1 % (25 % en H₂O).

60

65 Ejemplo nº 14 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 120 mg (45 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,43 (ddd, 2H, J = 3,7, 9,1, 13,1 Hz); 1,64-1,73 (m, 2H); 1,83-1,95 (m, 2H); 1,97-2,05 (m, 2H); 2,05 (s, 6H); 2,24 (s, 2H); 3,07 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 6,83 (dd, 1H, J = 1,1, 3,6 Hz); 7,04 (dd, 1H, J = 3,6, 5,1 Hz); 7,21-7,25 (m, 3H); 7,27-7,36 (m, 3H).

5 RMN ¹³C (CDCl₃): 32,6; 32,7; 35,4; 38,0; 44,3; 46,5; 57,2; 59,3; 123,5; 124,9; 126,3; 127,6; 128,2; 128,7; 136,5; 173,6.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 369,3, R_t = 2,5 min.

Ejemplo nº 15

10

3-Bencil-8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (Ejemplo nº 15, diastereómero no polar)

Una mezcla de 8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereoisómero no polar) (135 mg, 0,49 mmol) y *tert*-butilato potásico (66 mg, 0,59 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó durante 40 min a temperatura ambiente, antes de que se añadiera bromuro de bencilo (101 mg, 70 µl, 0,59 mmol) y se llevó a cabo agitación durante 3 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) + amoniaco al 1 % (25 % en H₂O).

20

Ejemplo nº 15 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 113 mg (62 %), aceite incoloro

25 RMN ¹H (CDCl₃): 1,35-1,43 (m, 2H); 1,67-1,76 (m, 2H); 1,92-2,06 (m, 4H); 2,09 (s, 6H); 2,39 (s, 2H); 2,92 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 6,80 (dd, 1H, J = 1,1, 3,6 Hz); 7,00 (dd, 1H, J = 3,5, 5,1 Hz); 7,16-7,22 (m, 3H); 7,24-7,32 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 32,6; 32,7; 35,5; 38,1; 43,5; 46,5; 57,9; 59,6; 123,5; 125,0; 126,2; 127,5; 128,1; 128,6; 136,4; 142,6; 173,7.

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 324,2 (100 %) y [M+H]⁺ = 369,3 (65 %), R_t = 2,9 min.

Ejemplo nº 16

[3-Bencil-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina (Ejemplo nº 16, diastereómero polar)

Se añadieron benzaldehído (99 mg, 95 µl, 0,9 mmol), ácido acético (720 µl) y cianoborohidruro sódico (204 mg, 3,2 mmol) sucesivamente a una solución de dimetil-[8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina (diastereómero polar) (200 mg, 0,72 mmol) en metanol absoluto (5 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió solución saturada de bicarbonato potásico (30 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno/2-propanol (4:1) (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo (248 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice esférica (PharmPrep 60 CC, 40-63 mm, 10 g, 20 x 1,5 cm) con metanol que contenía amoniaco al 1 % (25 % en H₂O).

40

Ejemplo nº 16 (diastereoisómero polar)

45 Rendimiento: 139 mg (52 %), aceite viscoso incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,39 (ddd, J = 13,5, 10,4, 3,4 Hz, 2H); 1,52 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 1,64-1,70 (m, 4H); 1,73-1,85 (m, 2H); 2,08 (s, 6H); 2,39 (s, 2H); 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H); 2,54 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,57 (s, 2H); 6,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 6,67 (td, J = 3,1, 1,0 Hz, 1H); 7,20-7,24 (m, 1H); 7,27-7,33 (m, 4H).

50 RMN ¹³C (CDCl₃): 15,3; 33,6; 35,0; 38,2; 41,0; 53,7; 59,8; 60,8; 76,8; 77,5; 124,3; 124,9; 126,7; 128,1; 128,7; 137,5; 139,4.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 369,2, R_t = 1,8 min.

Ejemplo nº 17

55 *[8-(Dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-fenilmetanona* (Ejemplo nº 17, diastereómero polar)

Se añadió cloruro de benzoílo (121 mg, 99 µl, 0,86 mmol) a una solución de dimetil-[8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina (diastereómero polar) (200 mg, 0,72 mmol) y trietilamina (110 mg, 152 µl, 1,1 mmol) en cloruro de metileno absoluto (10 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a continuación a pH 9-10 con solución de carbonato potásico 1 M y se agitó durante 15 min. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo (289 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice esférica (PharmPrep 60 CC, 40-63 mm, 10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/metanol (4:1).

65

Ejemplo nº 17 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 197 mg (72 %), aceite amarillo viscoso

RMN ¹H (CDCl₃): 1,35-1,49 (m, 2H); 1,57-1,62 (m, 2H); 1,65 (t, J = 7,4 Hz, 1,4H); 1,70 (t, J = 7,1 Hz, 2,6H); 1,87-2,03 (m, 2H); 2,05 (s, 4H); 2,14 (s, 2H); 2,47 (s, 3H); 3,31 (s, 1,3H); 3,45 (t, J = 7,0 Hz, 0,7H); 3,55 (s, 0,7H); 3,66 (t, J = 7,4 Hz, 1,3H); 6,60 (d, J = 3,4 Hz, 0,7H); 6,63 (d, J = 3,5 Hz, 0,3H); 6,67 (d, J = 1,0 Hz, 0,7H); 6,68 (d, J = 1,0 Hz, 0,3H); 7,37-7,41 (m, 3H); 7,47-7,50 (m, 2H). Algunas señales H están duplicadas debido a la estructura de amida (rotámeros).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 15,3; 30,8; 31,5; 32,7; 33,1; 35,9; 38,0; 38,1; 40,3; 42,1; 44,4; 47,8; 58,9; 60,4; 124,4; 124,5; 125,0; 125,2; 127,0; 127,1; 127,9; 128,2; 128,4; 129,7; 129,9; 137,0; 137,8; 138,0; 169,9; 170,0. Algunas señales C están duplicadas debido a la estructura de amida (rotámeros).
 LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 383,2, R_t = 3,1 min.

Ejemplo nº 33

15 *[8-(Dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-(1H-imidazol-1-il)-metanona* (Ejemplo nº 33, diastereómero polar)

Se añadió carbonildiimidazol (487 mg, 3 mmol) a una solución de ácido ciclopropilacético (250 mg, 242 µl, 2,5 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Una solución de dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (Ejemplo nº 21) (397 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió a esto y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a continuación al vacío, se añadió solución de carbonato potásico 1 M (20 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (38 g, 20 x 2,5 cm) con acetato de etilo/metanol (1:1) + amoniaco al 1 %.

Ejemplo nº 33 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 250 mg (47 %), aceite amarillo

30 RMN ¹H (CDCl₃): 1,38-1,49 (2 H, m); 1,66-1,75 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,09-2,18 (2 H, m); 2,24 (6 H, s); 2,27-2,34 (2 H, m); 2,35 (2 H, s); 3,58 (2 H, s); 3,67 (2 H, t, J = 7,2 Hz); 6,97 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,08-7,11 (2 H, m); 7,12-7,19 (2 H, m); 7,22-7,27 (2 H, m); 7,36 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz); 7,40 (1 H, s); 8,11 (1 H, s); 10,45 (2 H, br s).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 21,3; 31,1; 31,2; 37,4; 46,7; 56,1; 65,1; 117,9; 127,4; 127,6; 128,4; 129,0; 136,5; 137,1; 149,4; 176,6.
 35 El sustrato contiene un equivalente molar de imidazol.
 LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 314,3 (100 %), R_t = 2,1 min.

Ejemplo nº 46

40 *Etapa 1: 10-bencil-1,4-dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecan-9-ona*

Una solución de sustancia D (ecuación 1) (1,4 g, 6,6 mmol), y terc-butanolato potásico (892 mg, 7,95 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y a continuación se añadió bromuro de bencilo (1,36 g, 950 µl, 7,95 mmol). Después de 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 40 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío.

Rendimiento: 1,94 g (97 %), aceite marrón

RMN ¹H (CDCl₃): 1,44-1,65 (4 H, m); 1,83-1,95 (4 H, m); 2,00-2,09 (2 H, m); 3,14 (2 H, dd, J = 6,6 y 7,3 Hz); 3,92-3,97 (4 H, m); 4,45 (2 H, s); 7,17-7,23 (2 H, m); 7,26-7,35 (3 H, m).

50 *Etapa 2: 10-bencil-1,4-dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecano*

Una solución de 10-bencil-1,4-dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecan-9-ona (1,94 g, 6,43 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (962 mg, 25,7 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadieron agua (1 ml), solución de hidróxido sódico 1 N (1 ml) y de nuevo agua (3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de sulfato sódico y el residuo se lavó con tetrahidrofurano (20 ml). El filtrado se concentró, y se secó al vacío.

Rendimiento: 1,80 g (97 %), aceite amarillento.

60 RMN ¹H (CDCl₃): 1,54-1,65 (10 H, m); 2,36 (2 H, s); 2,56 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,56 (2 H, s); 3,91 (4 H, m); 7,18-7,36 (5 H, m).

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 288,3, R_t = 2,1 min.

Etapa 3: 2-bencil-2-azaspiro[4.5]decan-8-ona

65 Una solución de 10-bencil-1,4-dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecano (1,80 g, 6,2 mmol) en ácido sulfúrico 1 M (60

ml) se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se lavó a continuación con éter dietílico (2 x 25 ml), se hizo alcalina (pH ~9) con solución de hidróxido sódico 4 M y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas de cloruro de metileno se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío.

5 Rendimiento: 1,10 g (73 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,78 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,87 (4 H, t, J = 6,9 Hz); 2,25-2,40 (4 H, m); 2,49 (2 H, s); 2,67 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,62 (2 H, s); 7,22-7,35 (5 H, m).

Etapa 4: 2-bencil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

10

Se añadieron ácido clorhídrico 4 N (1,35 ml, 5,4 mmol) y a continuación una solución de 2-bencil-2-azaspiro[4.5]decano-8-ona (1,10 g, 4,5 mmol) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) a una solución acuosa de dimetilamina al 40 % de concentración (2,3 ml, 18,1 mmol), se enfrió a 0 °C. Se añadió cianuro potásico (586 mg, 9 mmol) a esta mezcla y la mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Después de la adición de agua (30 ml), la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico y se concentraron.

Rendimiento: 1,27 g (95 %), aceite amarillento.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,53-1,79 (8 H, m); 2,00-2,09 (2 H, m); 2,31 (1 H, m); 2,32 (3 H, s); 2,35 (3 H, s); 2,36-2,37 (1 H, m); 2,55-2,61 (2 H, m); 3,56 (2 H, s); 7,20-7,26 (1 H, m); 7,28-7,32 (4 H, m).

20

Etapa 5: (3-bencil-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decano-8-il)-dimetilamina (Ejemplo nº 46, diastereómero no polar)

Una solución 1 M de 2-tienil-litio en tetrahidrofurano (15 ml, 15 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 2-bencil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,50 g, 5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) a 0 °C en argón. La solución de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y seguidamente se calentó durante 2 h a reflujo. A continuación se añadió una solución de cloruro de amonio al 20 % de concentración (20 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se recogió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió ácido clorhídrico 2 M (20 ml) y la mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se lavó a continuación con éter dietílico (20 ml), se hizo alcalina (pH ~ 9-10) con solución de hidróxido sódico 4 M y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto (1,25 g) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (80 g, 20 x 4 cm) con cloruro de metileno/metanol/amoniaco (25 % en H₂O) (100:5:0,2). El diastereoisómero no polar impuro (360 mg) se purificó de nuevo mediante cromatografía de resolución rápida (30 g, 21 x 2,5 cm) con metanol y amoniaco al 0,5 % (25 % en H₂O).

No se llevó a cabo el aislamiento del diastereoisómero polar conocido.

Ejemplo nº 46 (diastereoisómero no polar)

40 Rendimiento: 225 mg (12 %) aceite marrón

RMN ¹H (CDCl₃): 1,35-1,45 (2 H, m); 1,61-1,72 (4 H, m); 1,85-2,00 (2 H, m); 2,01-2,13 (2 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,23 (2 H, s); 2,59 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,53 (2 H, s); 6,82 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 7,01 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,17-7,30 (6 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): 33,5; 34,3; 38,2; 41,0; 54,1; 59,8; 60,7; 66,9; 123,2; 125,0; 126,1; 126,7; 128,1; 128,6; 139,5.

45 LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 355,4, R_t = 2,0 min.

Ejemplo nº 58

Etapa 1: 8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano-4-ona

50

Se añadió lentamente una suspensión de 8-(dimetilamino)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,76 g, 7,9 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (75 ml) gota a gota a una suspensión de bromuro de 5-cloro-2-tienilmagnesio 0,5 M (5,29 g, 48 ml, 23,9 mmol) en tetrahidrofurano en argón, formándose una solución clara. A continuación, se agitó la solución durante toda la noche a 50 °C. Después de añadir solución de cloruro de amonio saturada (100 ml) se extrajo el tetrahidrofurano al vacío. Se extrajo la solución acuosa obtenida con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de cloruro de sodio saturada (50 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (2,45 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/metanol (97:3).

Rendimiento: 1,47 g (59 %), sólido amarillo.

60

Punto de fusión: 198-201 °C
RMN ¹H (CDCl₃): 1,28-1,34 (2 H, m); 1,61-1,68 (2 H, m); 2,01 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 2,12 (6 H, s); 2,17 (2 H, dt, J = 13,1 y 3,1 Hz); 2,32-2,40 (2 H, m); 3,28-3,32 (2 H, m); 5,90 (1 H, br s); 6,60 (1 H, d, J = 3,8 Hz); 6,83 (1 H, d, J = 3,8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃): 27,9; 31,5; 32,7; 37,9; 38,7; 43,1; 58,9; 123,1; 125,2; 127,4; 144,4; 182,4.

65

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 268,2, R_t = 2,6 min.

Etapa 2: [8-(5-cloro-2-tiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-dimetilamina

Se añadió una solución 2 M de complejo de sulfuro de boro-dimetilo en tetrahidrofurano (6,42 ml, 12,8 mmol) a una solución de 8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-4-ona (1,34 g, 4,3 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (150 ml) y se agitó la mezcla durante 4 h a reflujo y durante toda la noche a 50 °C. Como la reacción todavía no se había completado, se añadió de nuevo esta misma cantidad de complejo de sulfuro de borano-dimetilo 2 M y se agitó la mezcla durante 6 h más a reflujo y durante el fin de semana a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción y se concentró la mezcla al vacío. Se añadió tolueno, metanol y cloruro de metileno (3 x 30 ml de cada uno) sucesivamente al residuo y se concentró de nuevo la mezcla al vacío. Se siguió haciendo reaccionar el producto sin purificación.

Rendimiento: 1,95 g (151 %), aceite amarillo viscoso

El espectro RMN ¹H muestra todas las señales esperadas.

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 254,3, R_t = 2,7 min.

El contenido del producto es un máximo del 66 %.

15

Etapa 3: (E)-1-[8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]dec-2-il]-3-fenilpropenona (Ejemplo 58, un diastereómero)

Se añadió cloruro de cinamilo (268 mg, 1,6 mmol) a una solución de [8-(5-cloro-2-tiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-dimetilamina (400 mg de producto en bruto, máx. 0,9 mmol) y trietilamina (203 mg, 279 µl, 2,0 mmol) en cloruro de metileno absoluto (30 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Como la reacción todavía no se había completado, se añadió de nuevo la misma cantidad de trietilamina y cloruro de cinamilo y la mezcla se agitó durante 24 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a continuación a pH 9-10 con solución de carbonato potásico 1 M y se agitó durante 15 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo (800 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice esférica (PharmPrep 60 CC, 40-63 µm, 38 g, 20 x 2,5 cm) con acetato de etilo/metanol (97:3) que contenía amoniaco al 1 % (25 % en agua).

30 Ejemplo nº 58 (un diastereoisómero)

Rendimiento: 220 mg (58 %), espuma amarilla.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,38-1,49 (2 H, m); 1,66-1,73 (3 H, m); 1,78 (1 H, t, J = 7,2 Hz); 1,85-2,02 (4 H, m); 2,11 (4 H, s); 2,13 (2 H, s); 3,50 (2 H, d, J = 7,1 Hz); 3,62 (1,3 H, d, J = 7,2 Hz); 3,67 (0,7 H, d, J = 7,2 Hz); 6,59-6,63 (1 H, m); 6,69-6,74 (1 H, m); 6,82-6,87 (1 H, m); 7,35-7,39 (3 H, m); 7,51-7,55 (2 H, m); 7,67-7,72 (1 H, m),

RMN ¹³C (DMSO-d₆): 27,9; 31,1; 31,5; 32,5; 32,7; 33,1; 35,6; 37,2; 37,9; 38,1; 38,6; 40,0; 42,1; 44,4; 45,0; 118,4; 118,6; 125,4; 125,6; 127,8; 128,8; 129,5; 129,6; 135,3; 135,4; 141,9; 164,9. Algunas señales C están duplicadas debido a la estructura de amida (rotámeros).

LC-MS: m/z: [MH-NHMe₂]⁺ = 384,3, R_t = 3,3 min.

40

Ejemplo nº 61**Etapa 1: éster terc-butílico del ácido 8-dimetilamino-8-(5-fluorotiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico**

Se añadió una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (2,2 ml, 5,5 mmol) gota a gota a una solución de éster terc-butílico del ácido 8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (Ejemplo nº 79) (1,55 g, 4,3 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (100 ml) en un aparato calentado minuciosamente a -78 °C en argón y se agitó la mezcla durante 30 min a esta temperatura. La solución adquirió un color amarillo. Se le añadió una solución de N-bencenosulfonil-N-fluorobencenosulfonamida (1,74 g, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (50 ml) gota a gota y a continuación se calentó la mezcla lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h más a esta temperatura. La solución adquirió un color rojo. Después de añadir solución de cloruro de amonio saturada (50 ml) se extrajo el tetrahidrofurano al vacío. Se extrajo la solución acuosa obtenida con cloruro de metileno (3 x 30 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de cloruro de sodio saturada (50 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (2,50 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice esférico (PharmPrep 60 CC, 40-63 µm, 100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/isopropanol (99:1).

Rendimiento: no puede determinarse ya que se obtuvieron varias fracciones mixtas de un aceite viscoso de color naranja de diferente pureza

RMN ¹H (CDCl₃): 1,34-1,42 (2 H, m); 1,46 (9 H, s); 1,57-1,66 (4 H, m); 1,78-1,97 (4 H, m); 2,11 (2 H, s); 2,13 (4 H, s); 3,18 (0,7 H, s); 3,22 (1,3 H, s); 3,32 (0,7 H, t, J = 7,1 Hz); 3,37 (1,3 H, t, J = 7,1 Hz); 6,35-6,40 (1 H, m); 6,42 (1 H, t, J = 3,5 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): 28,6; 31,3; 32,1; 32,9; 36,6; 37,0; 38,1; 40,7; 41,5; 44,0; 44,4; 55,6; 60,2; 79,1; 106,3; 121,3; 154,8; 162,5; 165,4.

Algunas señales C están duplicadas debido a la estructura de amida (rotámeros). Por este motivo, tampoco se determinaron las constantes de acoplamiento de C-F.

LC-MS: m/z: [MH-NHMe₂]⁺ = 383,4, R_t = 3,3 min.

65

Etapa 2: [8-(5-fluorotiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina

Se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 8-dimetilamino-8-(5-fluorotiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (1,35 g, máx. 3,5 mmol, ligeramente contaminado) en cloruro de metileno absoluto (60 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se concentró la solución de reacción al vacío y se añadió cloruro de metileno (50 ml) al residuo. Se lavó la solución obtenida con una solución de bicarbonato de potasio saturada (3 x 30 ml) y solución de cloruro de sodio saturada (50 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se siguió haciendo reaccionar el producto sin purificación.

Rendimiento: 738 mg (producto en bruto), aceite viscoso de color naranja

10 RMN ¹H (CDCl₃): 1,43 (2 H, ddd, J = 13,1, 8,1 y 4,9 Hz); 1,61 (2 H, t, J = 7,3 Hz); 1,68–1,74 (2 H, m); 1,86–1,99 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,88 (2 H, s); 3,09 (2 H, t, J = 7,3 Hz); 5,02 (1 H, br. s); 6,38 (1 H, dd, J = 4,0 y 1,7 Hz); 6,42 (1 H, dd, J = 4,0 y 3,1 Hz).

15 **Etapa 3: (E)-1-[8-(dimetilamino)-8-(5-fluorotiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona** (Ejemplo nº 61, diastereómero polar)

Se añadió cloruro de cinamilo (170 mg, 1,0 mmol) a una solución de [8-(5-fluorotiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina (240 mg, 0,8 mmol, producto en bruto) y trietilamina (129 mg, 177 µl, 1,3 mmol) en cloruro de metileno absoluto (20 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a continuación a pH 9-10 con solución de carbonato potásico 1 M y se agitó durante 15 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo (354 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice esférica (PharmPrep 60 CC, 40-63 µm, 18 g, 20 x 2,0 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1).

25

Ejemplo nº 61 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 190 mg (54 %), espuma sólida pálida.

Punto de fusión: 61-63 °C

30 RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,38-1,49 (2 H, m); 1,67-1,71 (3 H, m); 1,78 (1 H, t, J = 7,2 Hz); 1,84-2,02 (4 H, m); 2,12 (3 H, s); 2,13 (3 H, s); 3,50 (1 H, s); 3,51 (1 H, s); 3,63 (1 H, t, J = 7,1 Hz); 3,68 (1 H, t, J = 7,1 Hz); 6,39 (1 H, ddd, J = 12,9, 4,0 y 1,7 Hz); 6,43-6,45 (1 H, m); 6,72 (1 H, dd, J = 15,5 y 4,2 Hz); 7,33-7,41 (3 H, m); 7,51-7,55 (2 H, m); 7,70 (1 H, dd, J = 15,5 y 5,4 Hz).

35 RMN ¹³C (DMSO-d₆): 31,09; 31,15; 32,2; 32,5; 32,9; 35,6; 37,2; 37,90; 37,94; 38,06; 38,08; 40,1; 42,1; 42,2; 44,4; 45,0; 55,6; 56,3; 60,1; 60,2; 106,1; 106,2; 106,4; 106,5; 118,4; 118,6; 121,1; 121,4; 127,32; 127,34; 127,8; 127,9; 128,8; 129,2; 129,5; 129,6; 131,9; 133,2; 135,3; 135,4; 141,8; 141,9; 162,5; 164,88; 164,92; 165,4.

Algunas señales C están duplicadas debido a la estructura de amida (rotámeros). Por esta razón, tampoco se determinaron constantes de acoplamiento C-F.

LC-MS: m/z: [MH-NHMe₂]⁺ = 368,3, R_t = 3,2 min.

40

Ejemplo nº 67**Etapa 1: 8-ciclopent-1-enil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona**

45 Una solución de bromuro de ciclopentenilmagnesio (máximo 17 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 8-(dimetilamino)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (958 mg, 4,32 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 h a esta temperatura. Se añadieron solución saturada de cloruro de amonio (25 ml) y agua (20 ml) a la suspensión, mientras se enfriaba con hielo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo (900 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (85 g, 4,0 x 20 cm) con cloruro de metileno/metanol (9:1) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

Rendimiento: 527 mg (46 %), sólido blanco

55 RMN ¹H (CDCl₃): 1,18-1,26 (2 H, m); 1,31-1,41 (2 H, m); 1,75-1,85 (2 H, m); 1,97 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 2,01-2,10 (2 H, m); 2,11-2,20 (2 H, m); 2,18 (6 H, s); 2,22-2,36 (4 H, m); 3,25-3,30 (2 H, m); 5,44 (1 H, m); 6,38 (1 H, br s).

RMN ¹³C (CDCl₃): 23,6; 28,2; 29,1; 31,9; 32,9; 34,0; 38,3; 38,6; 38,8; 43,2; 56,9; 125,8; 146,0; 183,2.

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 263,4, R_t = 2,3 min.

Etapa 2: 8-ciclopentil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona

60

Se añadió rodio al 5 % sobre óxido de aluminio (960 mg, 0,47 mmol) a una solución de 8-ciclopent-1-enil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (2,5 g, 9,5 mmol) en metanol anhidro (20 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a una presión de hidrógeno de 2 bar. Se añadió de nuevo metanol (20 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 2 h adicionales a una presión de hidrógeno de 2 bar. Dado que el educto aún no había reaccionado, la mezcla de reacción se diluyó con metanol (110 ml), se añadió de nuevo rodio al 5 % sobre óxido de aluminio (1,92 g, 0,95 mmol) y se llevó a cabo hidrogenación durante 20 h a una presión de hidrógeno de 4 bar. La suspensión se filtró a

65

través de Celita, el residuo se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y solución de ácido cítrico al 10 % de concentración (40 ml de cada uno). La fase orgánica se lavó con solución de ácido cítrico al 10 % de concentración (3 x 80 ml). Las fases acuosas y de ácido combinadas se hicieron alcalinas con solución de hidróxido sódico 4 M y se extrajeron con cloruro de metileno (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (85 g, 20 x 4,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

Rendimiento: 757 mg (30 %), sólido blanco

RMN ¹H (CDCl₃): 1,14 (2 H, dd, J = 11,8 y 1,2 Hz); 1,20-1,34 (4 H, m); 1,40-1,63 (6 H, m); 1,73 (2 H, dd, J = 14,9 y 2,8 Hz); 1,98-2,14 (5 H, m); 2,28 (6 H, s); 3,29-3,30 (2 H, m); 6,20 (1 H, s),

RMN ¹³C (CDCl₃): 25,0; 26,5; 27,3; 28,3; 31,9; 37,9; 38,9; 44,2; 44,4; 57,4; 183,4.

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 265,4,4, Rt = 2,2 min.

Etapa 3: 8-ciclopentil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona

15

Una solución de 8-ciclopentil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (758 mg, 2,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (542 mg, 14,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), mientras se enfriaba con hielo. La suspensión se agitó durante 4 h a 50 °C. Se añadieron agua (560 µl), solución de hidróxido sódico 1 M (1,1 ml) y de nuevo agua (1,1 ml) a la mezcla, mientras se enfriaba con hielo. La suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se filtró a través de sulfato sódico. El residuo se lavó con tetrahidrofurano y el filtrado se concentró al vacío.

Rendimiento: 689 mg (96 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,11-1,20 (2 H, m); 1,22-1,36 (4 H, m); 1,40-1,70 (12 H, m); 1,98 (1 H, br s); 2,05 (1 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,61 (2 H, s); 2,93 (2 H, t, J = 7,0 Hz).

25 LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 251,4, Rt = 0,3 min.

Etapa 4: (8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-ilfenilmetanona (Ejemplo n° 67, un diastereómero)

Se añadió cloruro de benzoilo (231 mg, 189 µl, 1,64 mmol) a una solución de 8-ciclopentil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (345 mg, 1,37 mmol) y trietilamina (207 mg, 284 µl, 2,05 mmol) en cloruro de metileno anhidro (12 ml) y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución de carbonato potásico al 25 % de concentración (13 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se recogió in éter dietílico (20 ml) y la solución se extrajo con solución de ácido fórmico al 10 % de concentración (3 x 40 ml). Las fases acuosas y de ácido combinadas se hicieron alcalinas con solución de hidróxido sódico 4 M y se extrajeron con cloruro de metileno (4 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío.

40 Ejemplo n° 67 (un diastereoisómero)

Rendimiento: 460 mg (94 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,11-1,39 (6 H, m); 1,40-1,86 (12 H, m); 2,05 (1 H, m); 2,20 (4 H, s); 2,28 (2 H, s); 3,17 (1,3 H, s); 3,41 (0,7 H, s); 3,47 (0,6 H, t, J = 7,0 Hz); 3,71 (1,4 H, t, J = 7,3 Hz); 7,35-7,41 (3 H, m); 7,45-7,52 (2 H, m).

45 RMN ¹³C (CDCl₃): 25,1; 26,9; 27,0; 28,4; 29,2; 30,0; 32,0; 33,9; 37,7; 37,9; 40,9; 42,7; 44,0; 44,3; 44,9; 48,2; 57,8; 57,9; 59,5; 62,9; 127,0; 128,2; 129,5; 137,3; 169,8.

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 355,4, Rt = 2,9 min.

Ejemplo n° 69 y Ejemplo n° 70

50

Etapa 1: 10-bencil-1,4-dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecan-9-ona

Una solución de sustancia D (ecuación 1) (1,4 g, 6,6 mmol) y terc-butanolato potásico (892 mg, 7,95 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y a continuación se añadió bromuro de bencilo (1,36 g, 950 µl, 7,95 mmol). Después de 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 40 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío.

Rendimiento: 1,94 g (97 %), aceite marrón

60 RMN ¹H (CDCl₃): 1,44-1,65 (4 H, m); 1,83-1,95 (4 H, m); 2,00-2,09 (2 H, m); 3,14 (2 H, dd, J = 6,6 y 7,3 Hz); 3,92-3,97 (4 H, m); 4,45 (2 H, s); 7,17-7,23 (2 H, m); 7,26-7,35 (3 H, m).

Etapa 2: 10-bencil-1,4-dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecano

Una solución de 10-bencil-1,4-dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecan-9-ona (1,94 g, 6,43 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (962 mg, 25,7 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se

añadieron agua (1 ml), solución de hidróxido sódico 1 N (1 ml) y de nuevo agua (3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de sulfato sódico y el residuo se lavó con tetrahidrofurano (20 ml). El filtrado se concentró, y se secó al vacío

Rendimiento: 1,80 g (97 %), aceite amarillento.

5 RMN ¹H (CDCl₃): 1,54-1,65 (10 H, m); 2,36 (2 H, s); 2,56 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,56 (2 H, s); 3,91 (4 H, m); 7,18-7,36 (5 H, m).

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 288,3, R_t = 2,1 min.

Etapa 3: 2-bencil-2-azaspiro[4.5]decan-8-ona

10

Una solución de 10-bencil-1,4-dioxo-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecano (1,80 g, 6,2 mmol) en ácido sulfúrico 1 M (60 ml) se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se lavó a continuación con éter dietílico (2 x 25 ml), se hizo alcalina (pH ~9) con solución de hidróxido sódico 4 M y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas de cloruro de metileno se secaron con sulfato sódico y se concentraron al

15 vacío

Rendimiento: 1,10 g (73 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,78 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,87 (4 H, t, J = 6,9 Hz); 2,25-2,40 (4 H, m); 2,49 (2 H, s); 2,67 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,62 (2 H, s); 7,22-7,35 (5 H, m).

20 Etapa 4: 2-bencil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

Se añadieron ácido clorhídrico 4 N (1,35 ml, 5,4 mmol) y a continuación una solución de 2-bencil-2-azaspiro[4.5]decan-8-ona (1,10 g, 4,5 mmol) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) a una solución acuosa de dimetilamina al 40 % de concentración (2,3 ml, 18,1 mmol), se enfrió a 0 °C. Se añadió cianuro potásico (586 mg, 9 mmol) a esta mezcla y la mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Después de la adición de agua (30 ml) la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico y se concentraron.

25

Rendimiento: 1,27 g (95 %), aceite amarillento.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,53-1,79 (8 H, m); 2,00-2,09 (2 H, m); 2,31 (1 H, m); 2,32 (3 H, s); 2,35 (3 H, s); 2,36-2,37 (1 H, m); 2,55-2,61 (2 H, m); 3,56 (2 H, s); 7,20-7,26 (1 H, m); 7,28-7,32 (4 H, m).

30

Etapa 5: [3-bencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-fenilmetanona (Ejemplo n° 69, diastereómero no polar y Ejemplo n° 70, diastereómero polar)

35

Una solución 1,8 M de fenil-litio en éter di-n-butílico (2,1 ml, 3,78 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 2-bencil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (927 mg, 3,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (8 ml) a 0 °C en argón. La solución de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 20 h. Seguidamente, se añadió ácido clorhídrico 2 M (5,5 ml) a 0 °C, la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se hizo alcalina (pH ~ 9-10) con solución de hidróxido sódico 4 M. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (60 g, gel de sílice PharmPrep 60 CC, 13 x 4 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:4) y amoniaco al 0,5 % (25 % en H₂O).

40

45 Ejemplo n° 69 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 40 mg (3 %), aceite amarillento.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,24-1,31 (2 H, m); 1,45 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,47-1,56 (4 H, m); 1,97-2,04 (2 H, m); 2,23 (6 H, s); 2,37 (2 H, s); 2,45 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,54 (2 H, s); 7,14-7,34 (7 H, m); 7,37-7,43 (1 H, m); 8,14-8,16 (1 H, m); 8,16-

50

8,18 (1 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): 25,5; 35,0; 38,4; 39,7; 41,4; 52,9; 60,5; 63,5; 69,0; 126,9; 127,8; 128,2; 128,6; 129,5; 131,5; 138,1; 203,9.

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 377,4, R_t = 2,0 min.

55 Ejemplo n° 70 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 40 mg (3 %), aceite amarillento.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,25-1,35 (2 H, m); 1,47-1,55 (2 H, m); 1,62-1,72 (4 H, m); 2,02-2,10 (2 H, m); 2,22 (2 H, s); 2,32 (6 h, s); 2,58 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 3,53 (2 H, s); 7,18-7,38 (7 H, m); 7,43-7,48 (1 H, m); 8,19-8,24 (2 H, m).

60

RMN ¹³C (CDCl₃): 42,7; 34,5; 34,7; 38,4; 41,2; 54,2; 60,5; 68,7; 69,2; 126,9; 127,8; 128,2; 128,7; 129,5; 131,5; 138,0; 203,9.

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 377,4, R_t = 2,3 min.

Ejemplo n° 71 y Ejemplo n° 72

65

[3-bencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-tiofen-2-ilmetanona (Ejemplo n° 71, diastereómero no polar y

Ejemplo nº 72, diastereómero polar)

Una solución 1 M de 2-tienil-litio en tetrahidrofurano (9,7 ml, 9,68 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 2-bencil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (Ejemplo nº 178, etapa 4) (2,4 g, 8,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (24 ml) a 0 °C en argón. La solución de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. A continuación se añadió ácido clorhídrico 2 M (20 ml) a 0 °C, la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y seguidamente la mezcla se hizo alcalina (pH ~ 9-10) con solución de hidróxido sódico 4 M y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. Dado que la hidrólisis de imina no se había completado, se añadió ácido clorhídrico 2 M al residuo (2,8 g) y la mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó a continuación con éter dietílico (10 ml), se hizo alcalina (pH ~ 9-10) con solución de hidróxido sódico 4 M y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto (2 g) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (200 g, 26 x 5 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:2) y amoniaco al 0,5 % (25 % en H₂O). El diastereoisómero polar impuro (170 mg) se purificó de nuevo mediante cromatografía de resolución rápida (16 g, 20 x 2 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:2) y amoniaco al 0,5 % (25 % en H₂O).

Ejemplo nº 71 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 170 mg (6 %), aceite amarillo
 RMN ¹H (CDCl₃): 1,52-1,65 (8 H, m); 1,94-2,02 (2 H, m); 2,20-2,31 (6 H, m); 2,44 (2 H, s); 2,53 (2 H, t, J = 7,0 Hz); 3,61 (2 H, s); 7,04 (1 H, t, J = 4,3 Hz); 7,27-7,38 (5 H, m); 7,45 (1 H, d, J = 5,0 Hz); 7,93 (1 H, d, J = 3,2 Hz),
 RMN ¹³C (CDCl₃): 26,0; 34,9; 38,5; 39,7; 41,3; 53,0; 60,5; 63,4; 68,1; 126,5; 126,9; 128,2; 128,6; 133,5; 133,8; 138,4; 197,9.
 LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 383,3, R_t = 2,3 min.

Ejemplo nº 72 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 140 mg (4 %), aceite amarillo
 RMN ¹H (CDCl₃): 1,50-1,72 (8 H, m); 1,93-2,00 (2 H, m); 2,27 (2 H, m); 2,29 (6 H, s); 2,59 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 3,54 (2 H, s); 7,03 (1 H, dd, J = 5,0 Hz); 7,18-7,33 (5 H, m); 7,45 (1 H, br dd, J = 5,0 y 1,0 Hz); 7,91 (1 H, br dd, J = 3,8 y 1,1 Hz).
 LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 377,4, R_t = 2,3 min.

35 Ejemplo nº 73*Etapa 1: éster etílico del ácido 2-[4-(azetidín-1-il)-4-(2-tienil)ciclohexiliden]acético*

Se añadió terc-butilato de potasio (2,82 g, 25,1 mmol) a una solución de éster trietilico del ácido fosfonoacético (5,60 g, 4,8 ml, 25,1 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (30 ml) en argón y se agitó la mezcla durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de 4-(azetidín-1-il)-4-(tiofen-2-il)ciclohexanona (3,96 g, 16,8 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (60 ml) a la mezcla y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua con hielo (80 g). Se extrajo la suspensión acuosa con éter dietílico (4 x 40 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 4,79 g (93 %), aceite parduzco
 RMN ¹H (CDCl₃): 1,26 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,76-1,85 (m, 2H); 1,87-2,02 (m, 4H); 2,12-2,20 (m, 1H); 2,44-2,57 (m, 1H); 2,89-3,05 (m, 2H); 3,11 (t, 4H, J = 6,9 Hz); 4,13 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 5,61 (br s, 1H); 6,89 (d, 1H, J = 3,5 Hz); 7,08 (dd, 1H, J = 5,1, 1,5 Hz); 7,25-7,28 (m, 1H, solapado por la señal de CDCl₃).

50 Etapa 2: éster etílico del ácido 2-[4-(azetidín-1-il)-1-(nitrometil)-4-(2-tienil)ciclohexil]-acético

Se añadió nitrometano (1,24 g, 1,09 ml, 20,3 mmol) a una mezcla de éster etílico del ácido 2-[4-(azetidín-1-il)-4-(2-tienil)ciclohexiliden]acético (4,79 g, 15,7 mmol) y fluoruro de tetra-n-butilamonio trihidratado (5,43 g, 17,2 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) y se agitó la mezcla durante 6 h a 70 °C y 18 h a 45 °C. A continuación, se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto (12,0 g) por cromatografía de resolución rápida (200 g, 20 x 5,7 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (9:1).

Rendimiento: 4,18 g (74 %), aceite amarillento.
 RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,10-1,24 (m, 3H); 1,37-1,47 (m, 2H); 1,63-1,86 (m, 8H); 2,42 y 2,46 (2 s, 2H); 2,92-2,99 (m, 4H); 3,98-4,05 (m, 2H); 4,68 y 4,69 (2 s, 2H); 6,96 (dt, 1H, J = 3,5, 1,1 Hz); 7,09-7,12 (m, 1H); 7,47 (dd, 1H, J = 5,1, 1,0 Hz).

Se trata de una mezcla de diastereoisómeros en la proporción de aprox. 2:3.

Etapa 3: 8-(azetidín-1-il)-8-(2-tienil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona

Se añadió una solución de éster etílico del ácido 2-[4-(azetidín-1-il)-1-(nitrometil)-4-(2-tienil)ciclohexil]-acético (3,90 g, 10,7 mmol) en etanol (100 ml) a una mezcla de polvo de hierro (2,84 g, 53 mmol), cloruro de amonio (14,2 g, 265

mmol) y agua (10 ml) y a continuación se agitó la mezcla durante 4 h a 80 °C. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo con etanol. Se alcalinizó el filtrado por adición de solución de bicarbonato de magnesio con una concentración del 5 % (8 ml) y a continuación se concentró al vacío. El producto en bruto (6,30 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (200 g, 20 x 5,7 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoniaco al 1 % (25 % en agua). La

5 mezcla de diastereoisómero no polar y polar aislada (1,60 g) se purificó por cromatografía de presión media a 8-10 bar en un cartucho PuriFlash (PF-15SIHP, 40 g, 15 µm) y 2 cartuchos PuriFlash (PF-15SIHP, 120 g, 15 µm) con cloruro de metileno/isopropanol (9:1) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

Diastereoisómero no polar

Rendimiento: 504 mg (16 %), sólido blanco

10 Punto de fusión: 180-183 °C

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,31–1,40 (m, 2H); 1,63–1,77 (m, 8H); 2,02 (s, 2H); 2,93 (s, 2H); 2,96 (t, 4H, J = 6,9 Hz); 6,95 (d, 1H, J = 3,5 Hz); 7,10 (dd, 1H, J = 8,6, 3,5 Hz); 7,41 (br s, 1H); 7,46 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

Diastereoisómero polar

Rendimiento: 772 mg (25 %), sólido blanco

15 Punto de fusión: 170-172 °C

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,30–1,40 (m, 2H); 1,62–1,82 (m, 8H); 1,93 (s, 2H); 2,96 (t, 4H, J = 6,9 Hz); 3,03 (s, 2H); 6,95 (dd, 1H, J = 3,5 Hz, 1,1 Hz); 7,10 (dd, 1H, J = 5,1, 3,5 Hz); 7,45 (br s, 1H); 7,46 (dd, 2H, J = 5,1 Hz, 1,0 Hz).

Etapa 4: *8-(azetidín-1-il)-8-(2-tienil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona* (diastereómero polar)

20

Se añadió una solución de 8-(azetidín-1-il)-8-(2-tienil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (diastereoisómero polar) (765 mg, 2,63 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (500 mg, 13,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a 0 °C en argón y a continuación se agitó la mezcla durante toda la noche a 60 °C. Después de añadir agua (500 µl), solución de hidróxido de sodio 1 N (1,3 ml) y agua de nuevo (1,3

25 ml) se agitó la mezcla durante una hora a temperatura ambiente y posteriormente se filtró a través de arena de mar y se secó el filtrado con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 696 mg (96 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,35 (ddd, 2H, J = 13,1, 9,4, 3,7 Hz); 1,40–1,46 (m, 3H), 1,60–1,90 (m, 8H); 2,75 (s, 2H); 2,89 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 3,07 (t, 4H, J = 7,0 Hz); 6,88 (dd, 1H, J = 3,5, 1,1 Hz); 7,09 (dd, 1H, J = 5,1, 3,5 Hz); 7,27 (dd, 1H, J = 5,1, 1,1 Hz).

30

Etapa 5: *(E)-1-[8-(azetidín-1-il)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona* (Ejemplo nº 73, diastereómero polar)

35 Se añadieron trietilamina (94 mg, 129 µl, 0,93 mmol) y cloruro de cinamilo (122 mg, 0,73 mmol) a una solución de 8-(azetidín-1-il)-8-(2-tienil)-3-azaspiro[4.5]decano (diastereómero polar) (170 mg, 0,61 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Después de la adición de cloruro de metileno (20 ml) la solución se lavó con solución de carbonato potásico al 25 % de concentración (2 x 10 ml) y la fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (271 mg) se purificó mediante

40 cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 73 (diastereoisómero polar)

45 Rendimiento: 130 mg (52 %), sólido blanco

RMN ¹H (CDCl₃): 1,35-1,46 (m, 2H); 1,64 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 1,67-2,03 (m, 9H); 3,07 (dd, 4H, J = 14,7, 7,6 Hz); 3,50 y 3,52 (2 s, 2H); 3,60 y 3,65 (2 t, 2H, J = 7,2 Hz); 6,71 y 6,73 (2 d, 1H, J = 15,5 Hz); 6,87-6,89 (m, 1H); 7,08 y 7,11 (2

50 dd, 1H, J = 5,1, 3,5 Hz); 7,26-7,31 (m, 1H); 7,32-7,42 (m, 3H); 7,49-7,57 (m, 2H); 7,69 y 7,70 (2 d, 1H, J = 15,5 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃): 16,0; 16,1; 30,9; 31,0; 31,7; 35,4; 36,7; 40,2; 42,3; 44,4; 45,0; 46,7; 46,8; 56,0; 56,6; 58,8; 59,0; 118,5; 118,6; 123,5; 123,7; 124,7; 125,1; 126,4; 126,6; 127,8; 127,9; 128,73; 128,75; 129,48; 129,53; 135,3; 135,4; 141,7; 164,8; 164,9.

Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 407,4, R_t = 3,1 min.

55 **Ejemplo nº 74**

8-(azetidín-1-il)-8-(2-tienil)-3-azaspiro[4.5]decano (diastereómero no polar)

Se añadió una solución de 8-(azetidín-1-il)-8-(2-tienil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (diastereoisómero no polar) (504

60 mg, 1,73 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (330 mg, 8,65 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a 0 °C en argón y a continuación se agitó la mezcla durante toda la noche a 60 °C. Después de añadir agua (300 µl), solución de hidróxido de sodio 1 N (800 µl) y agua de nuevo (800 µl) se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente y posteriormente se filtró a través de arena de mar. Se secó el filtrado con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

65 Rendimiento: 414 mg (87 %), aceite

RMN ¹H (CDCl₃): 1,35 (ddd, 2H, J = 13,4, 9,9, 3,7 Hz); 1,56–1,64 (m, 3H); 1,70–1,93 (m, 8H); 2,55 (s, 2H); 2,94 (t,

2H, J = 7,1 Hz); 3,08 (t, 4H, J = 7,1 Hz); 6,87 (dd, 1H, J = 3,5, 1,1 Hz); 7,08 (dd, 1H, J = 5,1, 3,5 Hz); 7,27 (dd, 1H, J = 5,1, 1,1 Hz).

Etapa 2: *(E)-1-[8-(azetidín-1-il)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona* (Ejemplo nº 74, 5 diastereómero no polar)

Se añadieron trietilamina (111 mg, 152 µl, 1,1 mmol) y cloruro de cinamilo (143 mg, 0,86 mmol) a una solución de 8-(azetidín-1-il)-8-(2-tienil)-3-azaspiro[4.5]decano (diastereómero no polar) (200 mg, 0,72 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la adición de cloruro de metileno (20 ml) la solución se lavó con solución de carbonato potásico al 25 % de concentración (2 x 20 ml) y la fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (330 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

15 Ejemplo nº 74 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 226 mg (77 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,38-1,48 (m, 2H); 1,62 (s, 1H); 1,68-1,88 (m, 8H); 1,92 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 3,09 (t, 4H, J = 6,9 Hz); 3,35 (d, 2H, J = 2,7 Hz); 3,65 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 3,70 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 6,63 (d, 0,5H, J = 15,5 Hz); 6,71 (d, 0,5H, J = 15,5 Hz); 6,87 (dd, 1H, J = 8,9, 3,5 Hz); 7,06-7,11 (m, 1H); 7,26-7,39 (m, 4H); 7,47-7,54 (m, 2H); 7,66 (dd, 1H, J = 15,5, 7,4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃): 15,9; 30,8; 30,85; 31,3; 40,2; 42,4; 44,6; 45,1; 46,7; 118,4; 118,7; 123,6; 126,5; 127,81; 127,83; 128,69; 128,75; 129,47; 129,5; 135,3; 135,4; 141,69; 141,74; 164,8.

25 Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 407,3, R_t = 3,0 min.

Ejemplo nº 78

30 *Etapa 1: éster etílico del ácido (4-azetidín-1-il-4-fenilciclohexiliden)acético*

Se añadió terc-butilato de potasio (3,52 g, 31,4 mmol) a una solución de éster trietílico del ácido fosfonoacético (7,03 g, 6,2 ml, 31,4 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (30 ml) en argón y se agitó la mezcla durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de 4-(azetidín-1-il)-4-fenilciclohexanona (4,81 g, 21 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (60 ml) a la mezcla y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua con hielo (80 g). Se extrajo la suspensión acuosa con éter dietílico (4 x 40 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 6,30 g (100 %), aceite amarillento.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,18 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,65 (quin, 2H, J = 7,0 Hz); 1,75–1,90 (m, 2H); 1,96–2,10 (m, 3H); 2,73–2,82 (m, 2H); 2,88–2,96 (m, 1H); 2,90 (t, 4H, J = 6,9 Hz); 4,05 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 5,62 (s, 1H); 7,23–7,45 (m, 5H).

Etapa 2: éster etílico del ácido (4-azetidín-1-il-1-nitrometil-4-fenilciclohexil)acético

45 Se añadió nitrometano (1,65 g, 1,45 ml, 27,1 mmol) a una mezcla de éster etílico del ácido (4-azetidín-1-il-4-fenilciclohexiliden)acético (6,30 g, 21 mmol) y fluoruro de tetra-n-butilamonio trihidratado (7,26 g, 23 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) y se agitó la mezcla durante 6 h a 70 °C y 18 h a 45 °C. Como la reacción no se había completado, se añadió de nuevo fluoruro de tetra-n-butilamonio trihidratado (2,42 g, 7,6 mmol) y nitrometano (550 mg, 483 µl, 9 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 h más a 70 °C y 18 h a 45 °C. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo (17,0 g) por cromatografía de resolución rápida (200 g, 20 x 5,7 cm) con acetato de etilo/metanol (95:5).

Rendimiento: 4,92 g (65 %), aceite parduzco

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,10 y 1,18 (2 t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,30–1,42 (m, 2H); 1,62 (t, 2H, J = 6,8 Hz); 1,70–1,80 (m, 4H); 1,85–1,95 (m, 2H); 2,36 (s, 1H); 2,84 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 3,95–4,08 (m, 2H); 4,63 y 4,73 (m, 2H); 7,26–7,45 (m, 5H).

55 LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 361,4, R_t = 2,6 y 2,7 min.

Está presente una mezcla de diastereoisómeros en la proporción de 4:3.

Etapa 3: 8-azetidín-1-il-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona

60 Se añadió una solución de éster etílico del ácido (4-azetidín-1-il-1-nitrometil-4-fenilciclohexil)acético (4,92 g, 13,5 mmol) en etanol (130 ml) a una mezcla de polvo de hierro (3,58 g, 67 mmol), cloruro de amonio (17,9 g, 334 mmol) y agua (13 ml) y a continuación se agitó la mezcla durante 4 h a 80 °C y durante toda la noche a 65 °C. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo en el filtro con etanol. Se alcalinizó el filtrado por adición de solución de bicarbonato de magnesio con una concentración del 5 % (8 ml) y a continuación se concentró al vacío. El residuo (10,0 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (400 g, 20 x 7,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua). La mezcla de diastereoisómero no polar y polar aislada (1,80 g) se purificó por cromatografía de

resolución rápida en dos columnas con PharmPrep (40-63 μm , 200 g, 20 x 5,7 cm) y las fracciones mixtas (670 mg) así obtenidas se purificaron en un cartucho PuriFlash (PF-15SIHP, 200 g, 15 μm) en cada caso con cloruro de metileno/etanol (95:5) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

Diastereoisómero no polar

5 Rendimiento: 719 mg (19 %), sólido blanco

Punto de fusión: 180-187 °C

RMN ^1H (DMSO- d_6): 1,21–1,31 (m, 2H); 1,56–1,84 (m, 8H); 2,06 (s, 2H); 2,85 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 2,88 (s, 2H); 7,22–7,46 (m, 6H).

LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 285,4, R_t = 1,9 min.

10 Diastereoisómero polar

Rendimiento: 907 mg (24 %), sólido blanco

Punto de fusión: 150-155 °C

RMN ^1H (DMSO- d_6): 1,20–1,33 (m, 2H); 1,58–1,87 (m, 8H); 1,88 (s, 2H); 2,84 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 3,07 (s, 2H); 7,25–7,49 (m, 6H).

15 LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 285,4, R_t = 1,8 min.

Etapa 4: 8-azetidín-1-il-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano (diastereómero polar)

Se añadió una solución de 8-azetidín-1-il-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereoisómero polar) (892 mg, 3,14 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (599 mg, 15,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a 0 °C en argón y a continuación se agitó la mezcla a 60 °C durante toda la noche. Después de añadir agua (500 μl), solución de hidróxido de sodio 1 N (1,3 ml) y de nuevo agua (1,3 ml) se agitó la mezcla durante una hora a temperatura ambiente y posteriormente se filtró a través de arena de mar y se secó el filtrado con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

25 Rendimiento: 830 mg (98 %), aceite incoloro

RMN ^1H (DMSO- d_6): 1,12–1,22 (m, 2H); 1,23–1,30 (m, 2H); 1,52–1,66 (m, 4H); 1,70–1,81 (m, 3H); 2,53 (s, 2H); 2,70 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 2,82 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 3,34–3,42 (m, 2H); 7,24–7,34 (m, 3H); 7,37–7,43 (m, 2H).

LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 271,4, R_t = 0,4 min.

30 *Etapa 5: (E)-1-[8-(azetidín-1-il)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona* (Ejemplo n° 78, diastereómero polar)

Se añadieron trietilamina (93 mg, 127 μl , 0,92 mmol) y cloruro de cinamilo (119 mg, 0,72 mmol) a una solución de 8-azetidín-1-il-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decano (diastereoisómero polar) (162 mg, 0,6 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la adición de cloruro de metileno (20 ml), la solución se lavó con solución de carbonato potásico al 25 % de concentración (2 x 20 ml) y la fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (241 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

40

Ejemplo n° 78 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 139 mg (58 %), sólido blanco

Punto de fusión: 65-69 °C

45 RMN ^1H (CDCl_3): 1,20-1,40 (m, 2H); 1,51 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 1,60-1,90 (m, 7H); 1,90-2,20 (m, 2H); 3,00 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 3,50-3,67 (m, 4H); 6,70 (t, 1H, J = 15,8 Hz); 7,25-7,50 (m, 8H); 7,50-7,64 (m, 2H); 7,70 (dd, 1H, J = 15,5, 5,4 Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 16,5; 16,8; 28,5; 29,5; 31,0; 31,1; 40,4; 42,6; 44,3; 44,9; 46,6; 46,7; 55,7; 56,4; 59,3; 59,6; 118,5; 118,7; 126,6; 126,8; 127,5; 127,7; 127,8; 127,85; 127,9; 128,0; 128,72; 128,75; 129,47; 129,51; 135,3; 135,4; 138,1;

50 141,7; 164,8; 164,9.

Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).

LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 401,4, R_t = 3,2 min.

Ejemplo n° 79

55

Etapa 1: 8-azetidín-1-il-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano (diastereómero no polar)

Se añadió una solución de 8-azetidín-1-il-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (diastereoisómero no polar) (701 mg, 2,46 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (470 mg, 12,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a 0 °C en argón y a continuación se agitó la mezcla a 60 °C durante toda la noche. Después de añadir agua (500 μl), solución de hidróxido de sodio 1 N (1,3 ml) y agua de nuevo (1,3 ml) se agitó la mezcla durante una hora a temperatura ambiente y posteriormente se filtró a través de arena de mar y se secó el filtrado con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 663 mg (95 %), aceite incoloro

65 RMN ^1H (DMSO- d_6): 1,10–1,20 (m, 2H); 1,48 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 1,50–1,66 (m, 4H); 1,70–1,80 (m, 3H); 2,34 (s, 2H); 2,74 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 2,84 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 3,20–3,40 (m, 2H); 7,23–7,34 (m, 3H); 7,36–7,42 (m, 2H).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 271,4, R_t = 0,2 min.

Etapa 2: (E)-1-[8-(azetidín-1-il)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona (Ejemplo nº 79, diastereómero no polar)

5 Se añadieron trietilamina (98 mg, 134 µl, 0,96 mmol) y cloruro de cinamilo (125 mg, 0,75 mmol) a una solución de 8-azetidín-1-il-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decano (diastereoisómero no polar) (170 mg, 0,63 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la adición de cloruro de metileno (20 ml), la solución se lavó con solución de carbonato potásico al 25 % de concentración (2 x 20 ml) y la
10 fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (240 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en PharmPrep (40-63 µm, 10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 79 (diastereoisómero no polar)

15 Rendimiento: 160 mg (63 %), sólido blanco
Punto de fusión: 53-56 °C
RMN ¹H (CDCl₃): 1,30-1,40 (m, 2H); 1,60-2,01 (m, 10H); 2,98 (t, 4H, J = 6,9 Hz); 3,28 (s, 2H); 3,65 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 3,71 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 6,65 (2 d, 1H, J = 15,5 Hz); 7,27-7,52 (m, 10H); 7,65 (dd, 1H, J = 15,5, 9,4 Hz).
20 RMN ¹³C (CDCl₃): 16,5; 16,6; 28,8; 28,9; 29,0; 30,9; 31,0; 40,4; 42,6; 44,6; 45,2; 46,7; 56,5; 57,6; 59,2; 118,5; 118,7; 126,67; 126,7; 127,5; 127,6; 127,8; 127,85; 127,9; 128,67; 128,7; 129,4; 129,5; 135,3; 135,4; 137,7; 141,6; 141,7; 164,79; 164,8.
Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).
LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 401,4, R_t = 3,1 min.

25 Ejemplo nº 96 y Ejemplo nº 97

Etapa 1: bromo-(5-metil-2-tienil)magnesio

30 Se calentó polvo de magnesio (0,06-0,3 mm, 875 mg, 36 mmol) con un cristal de yodo en un matraz de tres bocas con un embudo de decantación, condensador de reflujo y entrada de argón hasta que se desprendió yodo gaseoso. Después de 10 min, se añadieron éter dietílico anhidro (10 ml) y un cristal de yodo adicional. Una solución de 2-bromo-5-metil-tiofeno (6,37 g, 4,06 ml, 36 mmol) en éter dietílico anhidro (2 ml) se añadió gota a gota a la suspensión en ebullición de modo que la mezcla se llevó a ebullición sin calentarse. La mezcla se calentó a continuación durante
35 50 min adicionales a reflujo y seguidamente la solución se enfrió a temperatura ambiente.
Rendimiento: 12 ml de una solución 3 M de bromo-(5-metil-2-tienil)magnesio en éter dietílico.

Etapa 2: éster etílico del ácido (1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilideno)acético

40 Se añadió terc-butilato potásico (10,7 g, 95,6 mmol) a una solución de éster trietilico del ácido fosfonoacético (21,4 g, 19 ml, 95,6 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (90 ml) en argón y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (10,0 g, 64 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (160 ml) se añadió a continuación a la mezcla y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua con hielo (240 g). La suspensión acuosa se extrajo con éter dietílico (4 x 100 ml). Los
45 extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío.
Rendimiento: 14,4 g (100 %), aceite amarillento.
RMN ¹H (CDCl₃): 1,27 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,73-1,80 (4 H, m); 2,35-2,40 (2 H, m); 2,92-3,02 (2 H, m); 3,97 (4 H, s); 4,15 (2 H, q, J = 7,1 Hz); 5,66 (1 H, s).

50 *Etapa 3: éster etílico del ácido 8-(2-nitrometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-acético*

Se añadió nitrometano (5,00 g, 4,4 ml, 82 mmol) a una mezcla de éster etílico del ácido (1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilideno)acético (14,4 g, 63,6 mmol) y fluoruro de tetra-n-butilamonio trihidrato (21,9 g, 69,6 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) y la mezcla se agitó durante 6 h a 70 °C y 18 h a 45 °C. La mezcla de reacción se concentró a continuación
55 al vacío y el producto en bruto (40,0 g) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (400 g, 20 x 7,5 cm) con éter terc-butílico de metilo/ciclohexano (1:3).
Rendimiento: 14,8 g (81 %), aceite incoloro
RMN ¹H (CDCl₃): 1,27 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,64-1,75 (8 H, m); 2,55 (2 H, s); 3,94 (4 H, s); 4,15 (2 H, q, J = 7,1 Hz); 4,71 (2 H, s).

60 *Etapa 4: 1,4-dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecan-11-ona*

Una solución de éster etílico del ácido 8-(2-nitrometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-acético (5,00 g, 17,4 mmol) en etanol (170 ml) se añadió a una mezcla de polvo de hierro (4,85 g, 87 mmol), cloruro de amonio (23,0 g, 430 mmol) y
65 agua (17 ml) y la mezcla se agitó a continuación durante 6 h a 80 °C. La mezcla se filtró, el residuo en el filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró al vacío. El sólido blanco obtenido (10 g) se recogió en agua (80 ml) y la mezcla

se extrajo con cloruro de metileno (4 x 50 ml).

Rendimiento: 3,04 g (83 %), sólido blanco

RMN ¹H (CDCl₃): 1,62-1,68 (4 H, m); 1,70-1,75 (4 H, m); 2,22 (2 H, s); 3,19 (2 H, s); 3,94 (4 H, s); 5,80 (1 H, br s).

5 Etapa 5: 2-azaspiro[4.5]decano-3,8-diona

Una solución de 1,4-dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecano-11-ona (3,01 g, 14,2 mmol) en ácido sulfúrico al 5 % de concentración (70 ml) se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La solución se ajustó a continuación a pH 9 con solución de hidróxido sódico 2 N, mientras se enfriaba con hielo, y a continuación se extrajo con cloruro de metileno

10 (10 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 1,80 g (76 %), sólido blanco

RMN ¹H (CDCl₃): 1,90-2,04 (4 H, m); 2,36-2,42 (6 H, m); 3,33 (2 H, s); 6,34 (1 H, br s).

RMN ¹³C (CDCl₃): 36,1; 37,9; 38,8; 41,6; 52,5; 176,8; 209,6.

15 Etapa 6: 8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

Se añadieron una solución acuosa de dimetilamina al 40 % de concentración (4,81 ml, 34,1 mmol), a continuación una solución de 2-azaspiro[4.5]decano-3,8-diona (1,19 g, 7,12 mmol) en metanol (10 ml) y seguidamente cianuro potásico (1,11 g, 17,1 mmol) a una solución de metanol (2,3 ml) y ácido clorhídrico 4 N (1,78 ml), mientras se

20 enfriaba con hielo. La mezcla se agitó durante 72 h a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml) y cloruro de metileno (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 1,30 g (83 %), sólido blanco

RMN ¹H (CDCl₃): 1,58-1,74 (4 H, m); 1,78-1,88 (2 H, m); 2,00-2,17 (2 H, m); 2,19 y 2,23 (2 H, 2 s); 2,35 y 2,36 (6 H,

25 2 s); 3,17 y 3,20 (2 H, 2 s); 5,90 (1 H, br s).

Se trata de una mezcla de diastereoisómeros.

Etapa 7: 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decano-2-ona

30 Una suspensión de 8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (852 mg, 3,85 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se añadió gota a gota a una solución 3 M de bromo-(5-metil-2-tienil)magnesio (3,2 ml, 9,6 mmol) en éter dietílico anhidro en argón y la mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de la adición de solución saturada de cloruro de amonio (15 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato

35 sódico y se concentraron al vacío

Rendimiento: 870 mg (78 %), sólido de color ligeramente naranja

Los diastereoisómeros están presentes en la proporción de 1:2.

La proporción de diastereoisómeros se determinó con ayuda de los singletes del grupo de HN-CH₂ a 3,22 (diastereoisómero polar) y 3,07 ppm (diastereoisómero no polar) en el espectro de RMN ¹H.

40 LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 293,3, R_t = 2,2 min.

Etapa 8: éster *terc*-butílico del ácido 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-2-oxo-3-azaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (Ejemplo n° 96, diastereómero no polar y Ejemplo 97, diastereómero polar)

45 Una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,14 g, 9,8 mmol) en acetonitrilo anhidro (30 ml) y 4-dimetilaminopiridina (110 mg, 0,89 mmol) se añadió a una solución de 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decano-2-ona (mezcla de diastereómeros) (2,60 g, 8,9 mmol) en acetonitrilo anhidro (140 ml) y tetrahidrofurano anhidro (60 ml) y la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Como la reacción no se había completado, se añadió de nuevo una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (700 mg, 2,9 mmol) en

50 acetonitrilo anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a continuación al vacío, el residuo se disolvió en cloruro de metileno (100 ml) y la solución se lavó con agua (3 x 50 ml) y solución saturada de cloruro sódico (50 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (4,14 g) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (400 g, 20 x 7,5 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1).

55

Ejemplo n° 96 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 926 mg (26 %), sólido de color ocre

Punto de fusión: 138-140 °C

60 RMN ¹H (CDCl₃): 1,40-1,51 (2 H, m); 1,52 (9 H, s); 1,70-1,81 (2 H, m); 1,90-2,08 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,30 (2 H, s); 2,46 (3 H, s); 3,57 (2 H, s); 6,61 (1 H, d, J = 3,4 Hz); 6,68 (1 H, dd, J = 3,3 y 0,8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃): 15,2; 28,1; 32,2; 32,4; 34,1; 38,1; 45,8; 56,5; 59,5; 82,8; 124,5; 14,9; 138,0; 150,1; 173,5.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 393,4, R_t = 2,8 min.

65 Ejemplo n° 97 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 1,05 g (30 %), sólido de color arena

Punto de fusión: 165-167 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,44-1,54 (2 H, m); 1,49 (9 H, s); 1,68-1,77 (2 H, m); 1,86-2,10 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,43 (2 H, s); 2,47 (3 H, d, J = 1,0 Hz); 3,42 (2 H, s); 6,62 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 6,68 (1 H, dd, J = 3,4 y 1,1 Hz).

5 RMN ¹³C (CDCl₃): 15,2; 28,0; 32,2; 32,3; 34,2; 38,1; 45,0; 57,3; 59,6; 82,7; 124,5; 125,0; 138,1; 150,1; 173,3.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 393,4, R_t = 3,1 min.

Ejemplo nº 102

10 *Etapas 1: 8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereómero polar)*

Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (diastereoisómero polar) (1,28 g, 3,43 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción, se disolvió el residuo en cloruro de metileno (50 ml) y se lavó la solución con una solución de bicarbonato de magnesio saturada (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

15 Rendimiento: 875 mg (94 %), sólido blanco

Punto de fusión: 220-222 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,34-1,44 (2 H, m); 1,72-1,81 (2 H, m); 1,86-2,02 (2 H, br s); 2,04 (6 H, s); 2,16-2,29 (2 H, m);

20 2,30 (2 H, s); 3,01 (2 H, s); 5,60 (1 H, s); 7,26-7,32 (3 H, m); 7,36-7,41 (2 H, m).

Etapas 2: 3-bencil-8-dimetilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (Ejemplo nº 102, diastereómero polar)

Se añadió terc-butolato potásico (74 mg, 0,66 mmol) a una suspensión de 8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereómero polar) (150 mg, 0,55 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) y la mezcla se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió bromuro de bencilo (113 mg, 79 µl, 0,66 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después de la adición de acetato de etilo (50 ml) la mezcla se lavó con agua (3 x 20 ml). La fase orgánica se extrajo a continuación con ácido fórmico al 5 % de concentración (3 x 20 ml). Las fases de ácido y acuosas combinadas se ajustaron a pH 10 con solución de hidróxido sódico 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto (136 mg) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (5 g, 15 x 0,9 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 0,5 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 102 (diastereoisómero polar)

35 Rendimiento: 102 mg (51 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,22-1,32 (2 H, m); 1,63-1,72 (2 H, m); 1,74-1,98 (2 H, m); 2,00 (6 H, s); 2,04-2,26 (2 H, m); 2,42 (2 H, m); 2,85 (2 H, s); 4,38 (2 H, s); 7,14-7,18 (2 H, m); 7,20-7,26 (4 H, m); 7,27-7,38 (4 H, m).

40 RMN ¹³C (CDCl₃): 30,0; 30,1; 32,9; 35,8; 38,0; 43,5; 46,4; 58,2; 60,4; 126,6; 127,48; 127,5; 127,67; 127,73; 128,1; 128,6; 128,7; 136,5; 173,7.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 363,4, R_t = 3,0 min.

Ejemplo nº 119 3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2-dimetilpropionamida

45 *Etapas 1: 8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona*

Una suspensión de 8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (536 mg, 2,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se añadió gota a gota a una solución 2 M de cloruro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano (3 ml, 6 mmol), se enfrió a 0 °C, en argón y la mezcla se agitó a continuación durante 18 h a temperatura ambiente. Después de la adición de solución saturada de cloruro de amonio (15 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 601 mg (92 %), sólido blanco (producto en bruto)

Mezcla de diastereoisómeros: proporción de polar frente a no polar = 1:2.

55 La proporción de diastereoisómeros se determinó con ayuda de los singletes del grupo de HN-CH₂ a 3,27 (diastereoisómero polar) y 3,02 ppm (diastereoisómero no polar) en el espectro de RMN ¹H.

Etapas 2: éster terc-butílico del ácido 8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-carboxílico

60 Una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (4,05 g, 18,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) y 4-dimetilaminopiridina (206 mg, 1,69 mmol) se añadió a una solución de 8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (4,60 g, 16,9 mmol) en acetonitrilo anhidro (300 ml) y tetrahidrofurano anhidro (100 ml) y la mezcla se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. Como la reacción no se había completado, se añadió de nuevo una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (2,00 g, 9 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a 50 °C

65 y 18 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a continuación al vacío, el residuo se disolvió en cloruro de metileno (100 ml) y la solución se lavó con agua (3 x 50 ml) y solución saturada de cloruro sódico (50 ml). La fase

orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (7,00 g) se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (400 g, 20 x 7,5 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1).

Diastereoisómero no polar

Rendimiento: 1,40 g (22 %), sólido blanco

5 Punto de fusión: 174-176 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,34-1,42 (2 H, m); 1,53 (9 H, s); 1,72-1,82 (2 H, m); 1,96-2,03 (2 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,10-2,24 (2 H, m); 2,25 (2 H, s); 3,61 (2 H, s); 7,26-7,31 (3 H, m); 7,36-7,41 (2 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): 28,1; 30,0; 32,2; 34,3; 38,0; 45,8; 56,6; 60,1; 82,8; 126,8; 127,4; 127,8; 150,1; 173,4.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 373,4, R_t = 2,6 min.

10 Diastereoisómero polar

Rendimiento: 1,26 g (20 %), sólido blanco

Punto de fusión: 176-181 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,34-1,44 (2 H, m); 1,48 (9 H, s); 1,68-1,77 (2 H, m); 1,90-2,03 (2 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,15-2,30 (2 H, m); 2,48 (2 H, s); 3,36 (2 H, s); 7,28-7,32 (3 H, m); 7,36-7,42 (2 H, m).

15 RMN ¹³C (CDCl₃): 28,0; 29,8; 32,3; 34,5; 38,0; 44,9; 57,6; 60,3; 60,5; 82,7; 126,8; 127,5; 127,8; 136,2; 150,1; 173,4.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 373,4, R_t = 3,0 min.

Etapa 3: 8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereómero no polar)

20 Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (diastereoisómero no polar) (1,46 g, 3,9 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en cloruro de metileno (50 ml) y la solución se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío.

25 Rendimiento: 1,03 g (96 %), sólido blanco

Punto de fusión: > 260 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,37-1,46 (2 H, m); 1,76-1,84 (2 H, m); 1,90-2,02 (2 H, br s); 2,04 (6 H, s); 2,06 (2 H, s); 2,15-2,27 (2 H, br s); 3,27 (2 H, s); 5,60 (1 H, s); 7,26-7,32 (3 H, m); 7,36-7,42 (2 H, m).

30 3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-3-il)-2,2-dimetilpropionamida (Ejemplo 119)

Una suspensión de hidróxido sódico (112 mg, 2,8 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereómero no polar) (190 mg, 0,7 mmol) y una solución de 3-cloro-2,2-dimetilpropanonitrilo (98 mg, 0,84 mmol)

35 en dimetilsulfóxido anhidro (2 ml) a la suspensión. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 130 °C y seguidamente tres veces más se añadió una solución de 3-cloro-2,2-dimetilpropanonitrilo (96 mg, 0,84 mmol cada vez) en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 h adicionales en total a 130 °C. A continuación se añadieron de nuevo hidróxido sódico (112 mg, 2,8 mmol) y una solución de 3-cloro-2,2-dimetilpropanonitrilo (98 mg, 0,84 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 18 h

40 adicionales a 130 °C, antes de que se añadiera de nuevo una solución de 3-cloro-2,2-dimetilpropanonitrilo (98 mg, 0,84 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml) y la mezcla se agitó de nuevo durante 18 h a 130 °C. A continuación se añadió agua (100 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con solución acuosa de ácido fórmico al 10 % de concentración (4 x 25 ml) y las fases acuosas y de ácido combinadas se hicieron alcalinas con solución de hidróxido sódico 4 M y se extrajeron con

45 cloruro de metileno (4 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto se aisló a partir del producto en bruto mediante cromatografía preparativa en capa fina [grosor de capa 1 mm, 20 x 20 cm, zona de concentración, 2-propanol/ciclohexano (9:1) y NH₃ al 1 % (25 % en agua)].

Ejemplo 119:

50

Rendimiento: 31 mg (12 %), aceite amarillo que aún está contaminado

RMN ¹H (CDCl₃): 1,16-1,28 (6 H, m); 1,30-1,48 (2 H, m); 1,64-1,84 (2 H, m); 1,92-2,20 (12 H, m); 3,34 (2 H, s); 3,43 (2 H, s); 5,44 (1 H, br s); 6,53 (1 H, br s); 7,24-7,32 (3 H, m); 7,34-7,42 (2 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): 24,2; 24,3; 24,8; 29,5; 29,8; 30,1; 32,4; 32,6; 35,9; 36,1; 37,8; 43,5; 43,9; 51,5; 60,2; 126,8; 127,4;

55 127,6; 175,3; 175,5; 179,0; 179,7.

Ejemplo nº 124

Etapa 1: 8-butil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona

60

Se añadió una suspensión de 8-(dimetilamino)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (2,21 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (140 ml) gota a gota a una solución de cloruro de n-butilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano anhidro (20 ml, 40 mmol) a 0 °C en argón y se agitó la mezcla durante 20 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de cloruro de amonio saturada (50 ml) a la solución. Se separaron las fases y se extrajo

65 la fase acuosa con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se recogió el producto en bruto (3,97 g) en cloruro de metileno y se lavó la suspensión con

una solución de carbonato de potasio. A continuación, se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 1,88 g (75 %), aceite incoloro que cristalizó con el tiempo

RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 y 0,91 (3 H, 2 t, J = 7,2 Hz); 1,14–1,47 (10 H, m); 1,51–1,61 (2 H, m); 1,67–1,82 (2 H, m); 2,18 y 2,19 (2 H, 2 s); 2,21 (s, 6 H); 3,15 y 3,18 (2 H, 2 s); 5,90 y 5,93 (1 H, br s).

Se trata de una mezcla de diastereoisómeros en la proporción de aprox. 1:1.

LC/MS: m/z: [M+H]⁺ = 253,3, R_t = 1,3 min.

10 *Etapa 2: éster terc-butílico del ácido 8-butil-8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico* (diastereoisómero polar y no polar)

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,71 g, 12,4 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (90 mg, 0,75 mmol) a una solución de 8-butil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano-3-ona (1,84 g, 7,3 mmol) en acetonitrilo anhidro (60 ml) y tetrahidrofurano anhidro (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 72 h a 50 °C. A continuación, se concentró al vacío. Se recogió el residuo en cloruro de metileno (100 ml) y se lavó la solución con agua (3 x 80 ml) y solución de cloruro de sodio saturada (50 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (2,37 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (220 g, 20 x 5,7 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5-9:1-4:1).

Diastereoisómero no polar:

20 Rendimiento: 819 mg (32 %), sólido de color naranja

RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,17–1,40 (10 H, m); 1,51 (9 H, s); 1,54–1,76 (4 H, m); 2,21 (6 H, s); 2,39 (2 H, s); 3,49 (2 H, s).

Diastereoisómero polar:

Rendimiento: 647 mg (25 %), aceite amarillo

25 RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,22–1,48 (10 H, m); 1,53 (9 H, s); 1,58–1,76 (4 H, m); 2,25 (6 H, s); 2,39 (2 H, s); 3,52 (2 H, s).

Fracción mixta:

Rendimiento: 310 mg (12 %), aceite amarillo

30 *Etapa 3: 8-butil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano-3-ona* (diastereoisómero polar)

Se añadió ácido trifluoroacético (12,5 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 8-butil-8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico - diastereoisómero polar (603 mg, 1,71 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 ml) y se agitó la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación, se concentró al vacío la mezcla de reacción, se recogió el residuo en cloruro de metileno (50 ml) y se lavó la solución con una solución de carbonato de potasio con una concentración del 25 % (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Diastereoisómero polar:

Rendimiento: 365 mg (85 %), sólido amarillento

40 RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,2 Hz); 1,11–1,48 (10 H, m); 1,53–1,64 (2 H, m); 1,69–1,79 (2 H, m); 2,17 (2 H, s); 2,21 (6 H, s); 3,17 (2 H, s); 6,10 (br s, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 14,1; 23,7; 26,5; 28,3; 30,7 (2 C); 31,9 (2 C); 37,3 (2 C); 39,0; 44,0; 52,6; 56,2; 177,9.

45 *Etapa 4: 8-butil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano-3-ona* (diastereoisómero no polar)

Se añadió ácido trifluoroacético (12,5 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 8-butil-8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico - diastereoisómero no polar (740 mg, 2,09 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se concentró al vacío la mezcla de reacción, se recogió el residuo en cloruro de metileno (50 ml) y se lavó la solución con una solución de carbonato de potasio con una concentración del 25 % (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Diastereoisómero no polar:

Rendimiento: 416 mg (79 %), sólido amarillo.

55 RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,2 Hz); 1,16–1,43 (10 H, m); 1,58–1,78 (4 H, m); 2,19 (2 H, s); 2,22 (6 H, s); 3,14 (2 H, s); 5,97 (br s, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 14,1; 23,8; 26,6; 28,6; 30,6 (2 C); 31,8 (2 C); 37,3 (2 C); 39,1; 42,1; 54,6; 177,7.

Etapa 5: 3-bencil-8-butil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decano-2-ona (Ejemplo n° 124, diastereoisómero polar)

60 Una suspensión de hidróxido sódico (96 mg, 2,39 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (5 ml) se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 8-butil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano-3-ona (diastereoisómero polar, 151 mg, 0,6 mmol) y bromuro de bencilo (102 mg, 71 µl, 0,6 mmol) a la suspensión y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Se añadió dos veces más bromuro de bencilo (71 µl, 0,6 mmol cada vez) a la suspensión y la mezcla se agitó durante 36 h en total a 50 °C. A continuación se añadió agua (100 ml)

65 a la mezcla de reacción y la solución se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con solución acuosa de ácido fórmico al 10 % de concentración (4 x 25 ml). Las fases acuosas y de ácido

combinadas se hicieron alcalinas con solución de hidróxido sódico 4 M y se extrajeron con cloruro de metileno (4 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (18 g, 20 x 2,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

5

Ejemplo nº 124 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 76 mg (37 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 0,88 (3 H, t, J = 7,2 Hz); 1,07-1,80 (12 H, m); 2,15-2,25 (2 H, m); 2,19 (6 H, s); 2,31 (2 H, s); 3,03 (2 H, s); 4,44 (2 H, s); 7,18-7,40 (5 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): 14,1; 26,4; 28,3; 30,6; 32,0; 35,6; 37,2; 46,5; 55,8; 57,3; 127,5; 128,0; 128,4; 136,5; 174,0.

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 343,4, R_t = 3,0 min.

Ejemplo nº 125

15

Etapa 1: éster terc-butílico del ácido 4-[2-(8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-2-il)-2-oxoetil]-piperidin-1-carboxílico

Se añadió N,N'-carbonildiimidazol (211 mg, 1,3 mmol) a una solución de ácido 1-Boc-4-piperidin-acético (317 mg, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (10 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a reflujo (liberación de CO₂). A continuación se añadió una solución de dimetil-(8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (Ejemplo nº 119; 260 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h adicionales a reflujo. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la solución se lavó con agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (570 mg) se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (40 g, 18 x 2,6 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5).

Rendimiento: 256 mg (53 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,05-1,19 (2 H, m); 1,25-1,34 (2 H, m); 1,44 (4 H, s); 1,45 (5 H, s); 1,51-1,77 (6 H, m); 1,81-1,99 (3 H, m); 2,03 (3 H, s); 2,05 (3 H, s); 2,12-2,20 (2 H, m); 2,20-2,28 (1 H, m); 2,32-2,44 (1 H, m); 2,63-2,80 (2 H, m); 3,30-3,30 (4 H, m); 3,98-4,17 (2 H, m); 7,23-7,33 (3 H, m); 7,33-7,43 (2 H, m).

Los espectros de RMN muestran a veces un conjunto de señales duplicado (rotámeros).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 484,4, R_t = 3,2 min.

35 *Etapa 2: 1-(8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-2-il)-2-piperidin-4-iletanona*

Se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-2-il)-2-oxoetil]-piperidin-1-carboxílico (110 mg, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano absoluto (2 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los constituyentes volátiles se retiraron a continuación al vacío, el residuo (130 mg) se disolvió en metanol (15 ml) y se añadió solución de carbonato potásico 1 M (0,5 ml, 0,5 mmol) a la solución. El disolvente se retiró a continuación de nuevo al vacío y el residuo se secó al vacío.

Rendimiento: 200 mg (producto en bruto)

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 384,4, R_t = 2,0 min.

45

Etapa 3: 1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-etanona (Ejemplo nº 125, diastereoisómero 1)

Se añadieron una solución acuosa de formalina al 37 % de concentración (430 µl, 5,75 mmol) y cianoborohidruro sódico (58 mg, 0,96 mmol) a una solución del producto en bruto 1-(8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-2-il)-2-piperidin-4-iletanona (240 mg, máx. 0,22 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la adición de ácido acético (0,3 ml) la mezcla se agitó de nuevo durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. A continuación se añadió solución saturada de carbonato potásico (10 ml) a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (20 ml y 3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. Este producto en bruto (84 mg) y el producto en bruto de OG1567 (70 mg) se combinaron y purificaron por medio de cromatografía de resolución rápida (12 g, 18 x 1,6 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoniaco al 1 % (25 % en agua) seguidos de metanol y amoniaco al 0,5 % (25 % en agua).

60

Ejemplo nº 125 (diastereoisómero 1)

Rendimiento: 96 mg (54 %), aceite viscoso incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,23-1,37 (4 H, m); 1,52 -1,57 (1 H, m); 1,58-1,68 (3 H, m); 1,72-1,80 (2 H, m); 1,80-1,91 (3 H, m); 1,91-2,01 (3 H, m); 2,025 (2,7 H, s); 2,034 (3,3 H, s); 2,14-2,19 (2 H, m); 2,25 (1,3 H, s); 2,26 (1,7 H, s); 2,28-2,37 (1 H, m); 2,77-2,87 (2 H, m); 3,33 (1 H, s); 3,38-3,49 (3 H, m); 7,26-7,33 (3 H, m); 7,41-7,34-7,41 (2 H, m).

Los espectros de RMN muestran a veces un conjunto de señales duplicado (rotámeros).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 30,1; 30,9; 31,2; 31,4; 32,2, 32,3; 32,5; 35,9; 38,0; 38,1; 403,; 41,0; 41,4; 42,3; 43,9; 45,2; 46,4; 55,2; 55,8; 56,6; 60,7; 126,5; 126,7; 127,56; 127,61, 127,68; 127,75; 170,8. LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 398,4 (100 %) y $[\text{MH}-\text{NHMe}_2]^+$ = 353,3 (28 %), R_t = 2,2 min.

5

Ejemplo nº 126

Etapa 1: éster terc-butílico del ácido 4-[2-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-2-azaspiro[4.5]dec-2-il)-2-oxoetil]-piperidin-1-carboxílico

10

Se añadió N,N'-carbonildiimidazol (422 mg, 2,6 mmol) a una solución de ácido 1-Boc-4-piperidin-acético (640 mg, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (20 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a reflujo (liberación de CO_2). A continuación se añadió una solución de dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (Ejemplo nº 21; 529 mg, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h adicionales a reflujo. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (80 ml) y la solución se lavó con agua (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto (1,3 g) se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (80 g, 18 x 4 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5→9:1).

15

Rendimiento: 540 mg (55 %), espuma sólida blanca

20

RMN ^1H (CDCl_3): 1,05 -1,18 (2 H, m); 1,33-1,42 (2 H, m); 1,44 (4 H, s); 1,45 (5 H, s); 1,58-1,63 (1 H, m); 1,63-1,76 (6 H, m); 1,84-1,96 (1 H, m); 1,97-2,07 (2 H, m); 2,08 (3 H, s); 2,11 (3 H, s); 2,13-2,24 (3 H, m); 2,80-2,65 (2 H, m); 3,29 (1,2 H, s); 3,36 (0,8 H, s); 3,43 (0,8 H, t, J = 7,1 Hz); 3,47 (1,2 H, t, J = 7,3 Hz); 3,99-4,15 (2 H, m); 6,83-6,87 (1 H, m); 7,00-7,07 (1 H, m); 7,20-7,26 (1 H, m).

Los espectros de RMN muestran a veces un conjunto de señales duplicado (rotámeros).

25

LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 490,4, R_t = 3,2 min.

Etapa 2: 1-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-2-azaspiro[4.5]dec-2-il)-2-piperidin-4-iletanona

30

Se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-2-azaspiro[4.5]dec-2-il)-2-oxoetil]-piperidin-1-carboxílico (525 mg, 1,07 mmol) en 1,4-dioxano absoluto (3 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Los constituyentes volátiles se retiraron a continuación al vacío, se añadió repetidamente 1,4-dioxano (x2) al residuo y la mezcla se concentró en cada caso de nuevo al vacío. El producto en bruto (870 mg) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió una solución de carbonato potásico 1 M (2,2 ml, 2,2 mmol) a la solución. El disolvente se retiró a continuación de

35

nuevo al vacío y el residuo se secó al vacío.

Rendimiento: 550 mg (producto en bruto)

LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 390,3, R_t = 2,0 min.

Etapa 3: 1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-etanona (Ejemplo nº 126, diastereoisómero 1)

40

Se añadieron una solución acuosa de formalina al 37 % de concentración (2 ml, 26,8 mmol) y cianoborohidruro sódico (282 mg, 4,5 mmol) a una solución del producto en bruto 1-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-2-azaspiro[4.5]dec-2-il)-2-piperidin-4-iletanona (540 mg, máx. 1,07 mmol) en metanol (20 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la adición de ácido acético (1,0 ml) la mezcla se agitó de nuevo durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. A continuación se añadió solución saturada de carbonato potásico (30 ml) a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (40 ml y 3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto (621 mg) se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (55 g, 24 x 2,8 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

50

Ejemplo nº 126 (diastereoisómero 1)

Rendimiento: 287 mg (66 %), aceite viscoso incoloro

55

RMN ^1H (CDCl_3): 1,28-1,45 (4 H, m); 1,57-1,81 (6 H, m); 1,82-2,07 (6 H, m); 2,09 (2,5 H, s); 2,11 (3,5 H, s); 2,13-2,20 (3 H, m); 2,29 (3 H, s); 2,82-2,90 (2 H, m); 3,30 (1,2 H, s); 3,36 (0,8 H, s); 3,41-3,50 (2 H, m); 6,83-6,86 (1 H, m); 7,01-7,06 (1 H, m); 7,21-7,26 (1 H, m).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 31,1; 31,2; 32,1; 32,2; 32,2; 32,9; 33,4; 35,5; 37,0; 38,1; 40,1; 40,9; 41,3; 42,0; 43,9; 45,2; 46,2; 46,3; 55,4; 55,7; 56,7; 59,9; 123,3; 123,5; 124,9; 125,0; 126,2; 126,3; 170,7.

60

Los espectros de RMN muestran a veces un conjunto de señales duplicado (rotámeros).

LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 404,3 (100 %) y $[\text{MH}-\text{NHMe}_2]^+$ = 359,3 (18 %), R_t = 0,4 min.

Ejemplo nº 127

Etapa 1: éster terc-butílico del ácido 3-(8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-2-ilmetil)-azetidina-1-carboxílico

65

Se añadieron éster terc-butílico del ácido 3-formilazetidín-1-carboxílico (270 mg, 1,46 mmol) y cianoborohidruro sódico (385 mg, 6,13 mmol) a una solución de dimetil-(8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (Ejemplo nº 119; 377 mg, 1,46 mmol) en metanol (15 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la adición de ácido acético (1,5 ml) la mezcla se agitó de nuevo durante 4 h adicionales a temperatura ambiente. A

5 continuación se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto (630 mg) se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (60 g, 12 x 4 cm) con cloruro de metileno/metanol (9:1) y amoniaco al 1,2 % (25 % en agua).

10 Rendimiento: 420 mg (67 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,21-1,32 (2 H, m); 1,44 (11 H, m); 1,60-1,70 (2 H, m); 1,78-1,96 (2 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,25 (2 H, br s); 2,42 (2 H, s); 2,46 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 2,59-2,64 (2 H, m); 2,65-2,73 (1 H, m); 3,60 (2 H, dd, J = 8,4 y 5,3 Hz); 4,00 (2 H, t, J = 8,1 Hz); 7,23-7,34 (3 H, m); 7,34-7,42 (2 H, m).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 428,6, R_t = 2,2 min.

15

Etapas 2: (2-azetidín-3-ilmetil-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina

Se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 3-(8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-ilmetil)-azetidín-1-carboxílico (412 mg, 0,96 mmol) en 1,4-

20 dioxano absoluto (4 ml) y la mezcla se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. Los constituyentes volátiles se retiraron a continuación al vacío, se añadió repetidamente 1,4-dioxano (x2) al residuo y la mezcla se concentró en cada caso de nuevo al vacío. El producto en bruto (480 mg) se disolvió en metanol (8 ml) y se añadió solución de hidróxido sódico 4 M (750 µl, 3,0 mmol) a la solución. El disolvente se retiró a continuación de nuevo al vacío y el residuo se secó al vacío

25 Rendimiento: 390 mg (producto en bruto)

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 328,3, R_t = 0,2 min.

Etapas 3: 1-[3-[[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metil]-azetidín-1-il]-etanona (Ejemplo nº 127, diastereoisómero 1)

30

Se añadió anhídrido acético (196 mg, 180 µl, 1,92 mmol) a una solución del producto en bruto (2-azetidín-3-ilmetil-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (390 mg, máx. 0,96 mmol en cloruro de metileno (15 ml) y trietilamina (194 ml, 266 µl, 1,92 mmol) y la mezcla se agitó a continuación durante 20 h a temperatura ambiente. Seguidamente se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con

35 cloruro de metileno (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto (400 mg) se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (30 g, 23 x 2,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (9:1) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 127 (diastereoisómero 1)

40

Rendimiento: 160 mg (45 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,22-1,32 (2 H, m); 1,43 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,61-1,70 (2 H, m); 1,85 (3 H, s); 1,95-2,10 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,26 (2 H, br s); 2,36-2,54 (4 H, m); 2,55-2,67 (2 H, m); 2,66-2,78 (1 H, m); 3,65 (1 H, dd, J = 9,8 y 5,4 Hz); 3,80 (1 H, dd, J = 8,4 y 5,3 Hz); 4,03-4,09 (1 H, m); 4,18 (1 H, t, J = 8,1 Hz); 7,27-7,42 (5 H, m).

45

RMN ¹³C (CDCl₃): 18,6; 27,7; 31,0; 34,4; 38,0; 41,3; 50,8; 51,9; 53,7; 54,8; 60,1; 65,7; 126,5; 127,6; 127,7; 170,7.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 370,4, R_t = 0,3 min.

De acuerdo con las instrucciones generales de síntesis descritas y de forma análoga a los ejemplos concretos de síntesis ofrecidos a modo de ejemplo, se prepararon los siguientes ejemplos a partir de precursores polares y no polares (8-bencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona, (8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina, 8-dimetilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona, 8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona, 8-butiril-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona, 8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona, dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina, 8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona, 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona, dimetil-[8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina, dimetil-(8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina, 8-(ciclohexilmetil)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona, 8-(ciclopentilmetil)-N,N-dimetil-2-azaspiro[4.5]decan-8-amina, 8-ciclopentil-N,N-dimetil-2-azaspiro[4.5]decan-8-amina, (8-(dimetilamino)-2-azaspiro[4.5]decan-8-il)(fenil)metanona, (8-(dimetilamino)-2-azaspiro[4.5]decan-8-il)(tiofen-2-il)metanona, 8-(azetidín-1-il)-8-(tiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decano, 8-(azetidín-1-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano, 8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona, 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona) por acilación, arilación, alquilación, aminación reductora o reducción de amidas.

60

| Ej. nº | Diastereómero* | Bloque fundamental/ Procedimiento/ Rendimiento | LC-MS [M+H] ⁺ / R _t | Espectro de RMN |
|--------|----------------|--|--|-----------------|
|--------|----------------|--|--|-----------------|

| Ej. nº | Diastereómero* | Bloque fundamental/ Procedimiento/ Rendimiento | LC-MS [M+H] ⁺ / R _t | Espectro de RMN |
|--------|----------------|--|--|--|
| 18 | 1 | Bloque fundamental nº 1/ Acilación/ 36 % | [M+H] ⁺ 384,6, R _t = 1,4 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,38-1,46 (2 H, m); 1,58-1,74 (6 H, m); 2,05 (6 H, m); 2,13 (2 H, s); 2,46 (3 H, s); 3,33 (1 H, s); 3,48 (1 H, t); 3,56 (1 H, s); 6,68 (1 H, t); 6,59-6,68 (2 H, m); 7,34 (1 H, m); 7,83 (1 H, m); 8,63 (1 H, m); 8,76 (1 H, s). |
| 19 | 1 | Bloque fundamental nº 1/ Acilación/ 24 % | [M+H] ⁺ 384,5, R _t = 1,7 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,15-1,40 (2 H, m); 1,52-1,71 (6 H, m); 1,98 (6 H, s); 2,06 (2 H, s); 2,40 (3 H, s); 3,20 (1 H, s); 3,35 (1 H, m); 3,48 (1 H, s); 3,61 (1 H, m); 6,56 (1 H, m); 6,61 (1 H, m); 7,30 (2 H, m); 8,62 (2 H, m). |
| 20 | 1 | Bloque fundamental nº 1/ Acilación/ 11 % | [M+H] ⁺ 384,1, R _t = 3,1 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,36-1,47 (2 H, m); 1,63-1,67 (4 H, m); 1,70-1,76 (2 H, m); 2,05 (4 H, s); 2,10 (4 H, s); 2,44 (3 H, s); 3,56 (1 H, s); 3,60 (1 H, s); 3,67 (1 H, t); 3,77 (1 H, t); 6,64 (2 H, m); 7,30 (1 H, m); 7,76 (2 H, m); 8,55 (1 H, m). |
| 21 | 1 | Bloque fundamental nº 1/ Alquilación/ 9 % | [M+H] ⁺ 355,1, R _t = 4,1 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,43-1,50 (2 H, m); 1,69-1,77 (4 H, m); 1,90 (2 H, m); 2,14 (6 H, s); 2,18 (2 H, m); 2,49 (3 H, s); 3,21 (2 H, s); 3,31 (2 H, t); 6,54 (2 H, d); 6,67 (3 H, m); 7,23 (2 H, m). |
| 22 | 1 | Ej. nº 18/ Reducción/ 51 % | [M+H] ⁺ 370,1, R _t = 1,7 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,34-1,41 (2 H, m); 1,50 (2 H, t); 1,62-1,68 (2 H, bm); 1,76 (2 H, bs); 2,06(8 H, s); 2,37 (2 H, s); 2,44 (3 H, s); 2,53 (2 H, m); 3,55 (2 H, s); 6,58 (1 H, m); 6,65 (1 H, m); 7,20 (1 H, m); 7,62 (1 H, m); 8,46 (1 H, m); 8,53 (1 H, m). |
| 23 | 1 | Ej. nº 19/ Reducción/ 39 % | [M+H] ⁺ 370,1, R _t = 1,7 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,40 (2 H, m); 1,52 (2 H, t); 1,64-1,70 (2 H, bm); 1,78 (2 H, bs); 2,07 (8 H, s); 2,39 (2 H, s); 2,45 (3 H, s); 2,54 (2 H, t); 3,55 (2 H, s); 6,60 (1 H, m); 6,66 (1 H, m); 7,23 (2 H, m); 8,50 (2 H, m) |
| 24 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Acilación/ 82 % | [M+H] ⁺ 369,2, R _t = 2,8 min | RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 1,41 (2 H, m); 1,60-1,80 (5 H, m); 2,03 (4 H, s); 2,12 (5 H, s); 3,31 (1 H, s); 3,45 (1 H, t); 3,55 (1 H, s); 3,66 (1 H, t); 6,85 (1 H, m); 7,04 (1 H, m); 7,24 (1 H, m); 7,38 (3 H, m); 7,49 (2 H, m). |
| 25 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Acilación/ 84 % | [M+H] ⁺ 370,2, R _t = 2,0 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,35 (2 H, m); 1,51-1,72 (4 H, b m); 1,94 (4 H, s); 2,02 (4 H, s); 3,17 (2 H, d); 3,30 (2 H, m); 3,45 (1 H, s); 3,56 (1 H, t); 6,74 (1 H, m); 6,93 (1 H, m); 7,14 (1 H, m); 7,27 (2 H, m); 8,58 (2 H, m). |
| 26 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Acilación/ 81 % | [M+H] ⁺ 370,1, R _t = 2,1 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,32-1,41 (2 H, b m); 1,54-1,72 (5 H, b m); 1,95 (4 H, s); 2,03 (4 H, s); 3,26 (2 H, s); 3,41 (1 H, t); 3,60 (2 H, m); 6,75 (1 H, m); 6,95 (1 H, m); 7,16 (1 H, m); 7,27 (1 H, m); 7,76 (1 H, m); 8,58 (1 H, m); 8,69 (1 H, m). |
| 27 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Acilación/ 65 % | [M+H] ⁺ 370,2, R _t = 1,6 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,34 (2 H, m); 1,59 (3 H, m); 1,74 (2 H, m); 2,03 (5 H, s); 2,06 (4 H, m); 3,52 (1 H, s); 3,56 (1 H, s); 3,63 (1 H, t); 3,73 (1 H, t); 6,79 (1 H, m); 6,96 (1 H, m); 7,15 (1 H, m); 7,25 (1 H, m); 7,70 (2 H, m); 8,51 (1 H, m). |
| 29 | 1 | Ej. nº 25/ Reducción/ 33 % | [M+H] ⁺ 356,2, R _t = 0,6 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,35 (2 H, m); 1,51-1,72 (4 H, b m); 1,94 (4 H, s); 2,02 (4 H, s); 3,17 (2 H, d); 3,30 (2 H, m); 3,45 (1 H, s); 3,56 (1 H, t); 6,74 (1 H, m); 6,93 (1 H, m); 7,14 (1 H, m); 7,27 (2 H, m); 8,58 (2 H, m). |
| 30 | 1 | Ej. nº 26/ Reducción/ 81 % | [M+H] ⁺ 356,2, R _t = 0,6 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,37 (2 H, m); 1,51 (2 H, t); 1,68 (2 H, m); 1,85 (3 H, b s); 2,06 (7 H, s); 2,38 (2 H, s); 2,53 (2 H, t); 3,56 (2 H, s); 6,82 (1 H, d); 7,02 (1 H, t); 7,22 (2 H, m); 7,63 (1 H, m); 8,47 (1 H, m); 8,54 (1 H, d). |

| Ej. nº | Diastereómero* | Bloque fundamental/ Procedimiento/ Rendimiento | LC-MS [M+H] ⁺ / R _t | Espectro de RMN |
|--------|----------------|---|--|---|
| 31 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Alquilación/ 16 % | [M+H] ⁺ = 341,2, R _t = 2,3 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,45 (2 H, m); 1,75 (4 H, t); 1,97 (2 H, t); 2,14 (6 H, s); 2,21 (2 H, b s); 3,21 (2 H, s); 3,33 (2 H, t); 6,53 (2 H, d); 6,66 (1 H, t); 6,88 (1 H, m); 7,07 (1 H, m); 7,23 (3 H, m). |
| 32 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Acilación/ 76 % | [M+H] ⁺ = 365,2, R _t = 3,3 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,38 (2 H, ddd, J = 13,6, 10,3 y 3,6 Hz); 1,46 (9 H, s); 1,54-1,61 (2 H, m); 1,62-1,72 (2 H, m); 1,88 (1,2 H, t, J = 11,9 Hz); 1,98 (0,8 H, t, J = 11,9 Hz); 2,09 (2 H, s); 2,11 (4 H, s); 2,17-2,25 (2 H, m); 3,19 (1,2 H, s); 3,23 (0,8 H, s); 3,31 (0,8 H, t, J = 7,3 Hz); 3,36 (1,2 H, t, J = 7,1 Hz); 6,85 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 7,02-7,06 (1 H, m); 7,22-7,25 (1 H, m). RMN ¹³ C (DMSO-d ₆): 28,6; 31,3; 31,4; 32,9; 33,5; 36,6; 36,8; 38,1; 40,7; 41,5; 44,0; 44,7; 55,6; 60,0; 78,9; 79,0; 123,3; 123,4; 124,9; 125,1; 126,1; 126,3; 154,8. |
| 34 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Acilación/ 61 % | [MH-HNMe ₂] ⁺ = 344,2 (100 %) [M+H] ⁺ = 389,3 (35 %), R _t = 3,0 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,44 (2 H, ddd, J = 13,4, 10,1 y 3,6 Hz); 1,63-1,79 (4 H, m); 1,84-2,04 (2 H, m); 2,05-2,23 (2 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,50 (3 H, s); 3,52-3,81 (4 H, m); 6,71-6,74 (1 H, m); 6,86 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 7,02-7,11 (1 H, m); 7,20-7,28 (1 H, m); 7,33 (1 H, d, J = 3,7 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 15,4; 31,1; 32,9; 33,3; 35,2; 37,6; 38,1; 39,7; 42,6; 45,5; 47,1; 53,4; 57,0; 58,5; 59,9; 123,4; 124,9; 125,6; 126,3; 130,2; 136,6; 144,7; 162,0. |
| 35 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Aminación reductora/ 64 % | [MH-HNMe ₂] ⁺ = 316,2 (100 %) [M+H] ⁺ = 361,3 (6 %), R _t = 1,0 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,38 (2 H, ddd, J = 13,6, 10,4 y 3,4 Hz); 1,53 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,67-1,75 (2 H, m); 1,83-1,97 (2 H, m); 2,08-2,18 (2 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,49 (2 H, s); 2,61 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,80 (2 H, s); 6,86 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 6,89-6,91 (1 H, m); 6,93 (1 H, dd, J = 5,9 y 3,4 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,0 y 1,3 Hz); 7,20 (1 H, dd, J = 5,0 y 1,3 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 33,6; 34,2; 38,1; 41,0; 53,2; 53,4; 54,6; 60,2; 64,6; 123,5; 124,6; 125,3; 126,3; 126,3; 142,5. |
| 36 | 1 | Ej. nº 36/ Reducción/ 82 % | [MH-HNMe ₂] ⁺ = 330,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 375,3 (15 %), R _t = 2,1 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,38 (2 H, ddd, J = 13,5, 10,4 y 3,4 Hz); 1,53 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,67-1,75 (2 H, m); 1,84-1,95 (2 H, m); 2,06-2,19 (2 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,45 (3 H, d, J = 0,7 Hz); 2,49 (2 H, s); 2,61 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,72 (2 H, s); 6,55-6,57 (1 H, m); 6,68 (1 H, d, J = 3,2 Hz); 6,86 (1 H, dd, J = 3,5 y 0,8 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,0 y 0,7 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 15,4; 29,9; 33,6; 34,2; 38,1; 41,0; 53,1; 54,7; 60,1; 64,4; 123,5; 124,4; 125,4; 126,2; 139,2. |
| 28 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Acilación/ 75 % | [MH-HNMe ₂] ⁺ = 330,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 375,3 (80 %), R _t = 2,8 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,45 (2 H, ddd, J = 13,5, 10,0 y 3,6 Hz); 1,66-1,80 (4 H, m); 1,86-2,24 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 3,58 (0,7 H, s); 3,65 (1,3 H, s); 3,70 (1,3 H, t, J = 7,2 Hz); 3,79 (0,7 H, t, J = 7,2 Hz); 6,87 (1 H, d, J = 3,1 Hz); 7,03-7,09 (2 H, m); 7,23-7,28 (1 H, m); 7,46 (1 H, dd, J = 5,0 y 0,6 Hz); 7,51 (1 H, d, J = 3,2 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 31,0; 31,2; 32,9; 33,2; 35,2; 37,6; 38,0; 39,7; 42,6; 45,6; 47,3; 57,0; 58,6; 59,9; 123,4; 124,9; 126,2; 126,4; 127,1; 129,5; 129,6; 139,3; 162,1. |

| Ej. nº | Diastereómero* | Bloque fundamental/ Procedimiento/ Rendimiento | LC-MS [M+H] ⁺ / R _t | Espectro de RMN |
|--------|----------------|---|---|--|
| 36 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Acilación/ 64 % | [MH-HNMe ₂] ⁺ = 344,2 (95 %) [M+H] ⁺ = 389,3 (100 %), R _t = 2,9 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,36-1,46 (2 H, m); 1,63-1,72 (4 H, m); 1,76-1,92 (2 H, m); 1,98-2,22 (8 H, m); 2,32 (3 H, s); 3,30-3,70 (4 H, m); 6,82-6,86 (2 H, m); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,22-7,25 (2 H, m). RMN 13C (CDCl ₃): 15,0; 30,8; 33,2; 35,6; 38,1; 41,9; 44,4; 58,4; 60,0; 123,5; 125,0; 125,4; 126,3; 130,0; 131,0; 138,3; 164,4. |
| 39 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Acilación/ 62 % | [MH-HNMe ₂] ⁺ = 348,2 (100 %) [M+H] ⁺ = 393,3 (60 %), R _t = 2,9 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,40-1,49 (2 H, m); 1,64-1,82 (4 H, m); 1,88-2,05 (2 H, m); 2,06-2,24 (2 H, m); 2,11 (6 H, s); 3,52-3,81 (4 H, m); 6,46 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 6,85-6,87 (1 H, m); 7,03-7,07 (1 H, m); 7,15 (1 H, t, J = 3,8 Hz); 7,23-7,27 (1 H, m). RMN 13C (CDCl ₃): 31,0; 32,9; 33,3; 35,0; 37,5; 38,1; 42,8; 45,9; 47,0; 57,2; 58,3; 59,9; 108,2 (d, J = 12 Hz); 123,5; 124,9; 126,3; 127,0 (d, J = 5 Hz); 128,7 (d, J = 3 Hz); 142,1; 143,5; 161,1; 168,8 (d, J = 294 Hz). |
| 40 | 1 | Ej. nº 39/ Reducción/ 46 % | [MH-HNMe ₂] ⁺ = 334,2 (100 %) [M+H] ⁺ = 379,3 (5 %) R _t = 1,9 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,38 (2 H, ddd, J = 13,4 y 10,3 Hz); 1,52 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,66-1,74 (2 H, m); 1,80-1,94 (2 H, m); 2,06-2,19 (8 H, m); 2,44 (2 H, s); 2,57 (2 H, t, J = 7,0 Hz); 3,62 (2 H, d, J = 2,9 Hz); 6,24 (1 H, dd, J = 3,8 y 1,7 Hz); 6,43-6,46 (1 H, m); 6,85 (1 H, dd, J = 3,6 y 0,7 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,0 y 3,6 Hz); 7,23 (1 H, dd, J = 5,1 y 0,7 Hz). RMN 13C (CDCl ₃): 33,8; 34,2; 38,1; 41,1; 53,2; 55,4; 59,7; 64,8; 105,7 (d, J = 11 Hz); 120,5 (d, J = 4 Hz); 123,3; 125,0; 126,2; 131,8; 164,9 (d, J = 288 Hz). |
| 41 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Aminación reductora/ 39 % | [MH-HNMe ₂] ⁺ = 329,3 (100 %), R _t = 0,6 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,35-1,44 (2 H, m); 1,53 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,66-1,74 (2 H, m); 1,78-1,92 (2 H, m); 2,07 (6 H, s); 2,08-2,15 (2 H, m); 2,40 (2 H, s); 2,54 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,60 (2 H, s); 6,84 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,5 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 0,9 Hz); 7,39-7,44 (1 H, m); 8,33-8,37 (2 H, m). RMN 13C (CDCl ₃): 33,7; 34,2; 38,1; 41,2; 53,6; 57,0 (d, J = 1 Hz); 59,6; 65,5; 122,7 (d, J = 18 Hz); 123,2; 124,9; 126,2; 136,6 (d, J = 23 Hz); 137,0 (d, J = 3 Hz); 145,6 (d, J = 4 Hz); 159,7 (d, J = 256 Hz). |
| 42 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Aminación reductora/ 38 % | [MH-HNMe ₂] ⁺ = 329,2 (100 %), R _t = 0,5 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,34-1,44 (2 H, m); 1,52 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,65-1,74 (2 H, m); 1,75-2,05 (4 H, m); 2,07 (6 H, s); 2,44 (2 H, s); 2,58 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,61 (2 H, s); 6,83 (1H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 7,02 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,5 Hz); 7,12-7,17 (1 H, m); 7,21 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz); 7,80-7,87 (1 H, m); 8,08 (1 H, d, J = 4,8 Hz). RMN 13C (CDCl ₃): 33,6; 34,2; 38,0; 41,2; 52,3 (d, J = 3 Hz); 53,4; 59,6; 65,3; 121,1; 121,3 (d, J = 4 Hz); 123,2; 124,8; 126,1; 141,0 (d, J = 6 Hz); 145,6 (d, J = 15 Hz); 161,7 (d, J = 227 Hz). |

| Ej. nº | Diastereómero* | Bloque fundamental/ Procedimiento/ Rendimiento | LC-MS [M+H] ⁺ / R _t | Espectro de RMN |
|--------|----------------|---|--|--|
| 43 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Aminación reductora/ 34 % | [MH-HNMe ₂] ⁺ = 329,2 (100 %), R _t = 0,5 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,34-1,42 (2 H, m); 1,52 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,65-1,73 (2 H, m); 1,75-1,90 (2 H, m); 2,07 (6 H, s); 2,08-2,15 (2 H, m); 2,38 (2 H, s); 2,53 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,55 (2 H, s); 6,84 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 6,87 (1 H, dd, J = 8,4 y 2,9 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz); 7,76 (1 H, dt, J = 8,1 y 2,4 Hz); 8,12 (1 H, d, J = 2,2 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 33,7; 34,2; 38,1; 41,1; 53,3; 56,8 (d, J = 1 Hz); 59,6; 65,3; 109,0 (d, J = 37 Hz); 123,2; 124,9; 126,1; 132,6 (d, J = 5 Hz); 141,5 (d, J = 8 Hz); 147,3 (d, J = 14 Hz); 162,8 (d, J = 244 Hz). |
| 44 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Aminación reductora/ 34 % | [M+H] ⁺ = 374,3, R _t = 1,3 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,40 (2 H, ddd, J = 13,4 y 9,9 y 3,4 Hz); 1,54 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,67-1,77 (2 H, m); 1,78-1,92 (2 H, m); 2,07 (6 H, s); 2,08-2,18 (2 H, m); 2,45 (2 H, s); 2,60 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,70 (2 H, s); 6,84 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz); 7,40 (1 H, dt, J = 8,5 y 2,8 Hz); 7,40 (1 H, dt, J = 8,9 y 4,8 Hz); 8,38 (1 H, d, J = 2,8 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 33,8; 34,3; 38,1; 41,2; 53,8; 59,7; 61,6; 65,0; 123,0; 123,2 (d, J = 3 Hz); 123,5 (d, J = 5 Hz); 125,0; 126,2; 137,0 (d, J = 23 Hz); 155,5 (d, J = 5 Hz); 158,4 (d, J = 253 Hz). |
| 45 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Aminación reductora/ 19 % | [M+H] ⁺ = 374,3, R _t = 0,6 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,35-1,44 (2 H, m); 1,54 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,67-1,75 (2 H, m); 1,78-1,95 (2 H, m); 2,08 (6 H, s); 2,08-2,15 (2 H, m); 2,45 (2 H, s); 2,59 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,66 (2 H, s); 6,84 (1 H, d, J = 3,5); 7,01-7,05 (1 H, m); 7,22 (1 H, d, J = 5,1 Hz); 7,41 (1 H, t, J = 5,5 Hz); 8,36 (1 H, d, J = 4,8 Hz); 8,38 (1 H, s). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 33,7; 34,2; 37,9; 38,1; 41,3; 51,6; 53,6; 59,6; 65,2; 123,2; 124,7 (d, J = 2 Hz); 124,9; 126,2; 135,0 (d, J = 12 Hz); 137,7 (d, J = 24 Hz); 145,6 (d, J = 5 Hz); 158,0 (d, J = 255 Hz). |
| 47 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Aminación reductora/ 21 % | [MH-HNMe ₂] ⁺ = 312,3 (100 %), R _t = 0,3 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,38 (2 H, ddd, J = 13,3 y 9,8 y 3,5 Hz); 1,52 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,64-1,73 (2 H, m); 1,78-1,92 (2 H, m); 2,06 (6 H, s); 2,07-2,15 (2 H, m); 2,40 (2 H, s); 2,54 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,57 (2 H, s); 6,83 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 7,02 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,21 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz); 8,68 (2 H, s); 9,10 (1 H, s). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 33,7; 34,2; 37,8; 38,1; 41,2; 53,6; 55,3; 59,6; 65,3; 123,2; 124,9; 126,2; 132,6; 157,0; 157,6. |
| 48 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Alquilación/ 51 % | [MH-HNMe ₂] ⁺ = 312,2 (100 %) [M+H] ⁺ = 357,3 (10 %), R _t = 0,6 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,33-1,46 (2 H, m); 1,57 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,69-1,77 (2 H, m); 1,80-1,95 (2 H, m); 2,08 (6 H, s); 2,09-2,18 (2 H, m); 2,49 (2 H, s); 2,64 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,72 (2 H, s); 6,85 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,23 (1 H, d, J = 5,1 Hz); 7,48 (1 H, dt, J = 5,1 y 0,6 Hz); 8,67 (1 H, d, J = 5,1 Hz); 9,12 (1 H, d, J = 1,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 33,7; 34,1; 37,9; 38,1; 41,4; 53,8; 59,6; 61,3; 65,5; 119,9; 123,2; 124,9; 126,2; 157,0; 158,5; 168,5. |

| Ej. nº | Diastereómero* | Bloque fundamental/ Procedimiento/ Rendimiento | LC-MS [M+H] ⁺ / R _t | Espectro de RMN |
|--------|----------------|--|---|--|
| 49 | 1 | Bloque fundamental nº 3/ Acilación/ 82 % | [M+H] ⁺ = 364,2, R _t = 2,1 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,30 (2 H, m); 1,59-1,67 (4 H, m); 1,75 (2 H, m); 1,98-2,06 (6 H, m); 2,27 (2 H, m); 3,30-3,66 (4 H, m); 7,25-7,40 (7 H, m); 7,27 (1 H, m); 7,36 (1 H, m). |
| 50 | 1 | Bloque fundamental nº 3/ Acilación/ 78 % | [M+H] ⁺ = 363,2, R _t = 2,8 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,27 (2 H, m); 1,54-1,64 (4 H, m); 1,74 (2 H, m); 2,00-2,10 (6 H, m); 2,32 (2 H, m); 3,36-3,66 (4 H, m); 7,28 (3 H, m); 7,34-7,42 (5 H, m); 7,48 (2 H, m). |
| 51 | 1 | Ex.no,50/ Reducción/ 68 % | [M+H] ⁺ = 349,2, R _t = 1,7 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,28 (2 H, m); 1,47 (2 H, m); 1,67 (2 H, m); 1,83 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,28 (2 H, m); 2,48 (2 H, s); 2,55 (2 H, m); 3,60 (2 H, s); 7,22-7,40 (10 H, m). |
| 52 | 1 | Bloque fundamental nº 3/ Acilación/ 64 % | [M+H] ⁺ = 364,2, R _t = 2,5 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,30 (2 H, m); 1,59-1,66 (4 H, m); 1,73 (2 H, m); 1,98-2,05 (6 H, m); 2,23 (1 H, m); 2,33 (1 H, m); 3,63-3,79 (4 H, m); 7,24-7,40 (6 H, m); 7,75-7,85 (2 H, m); 8,54-8,60 (1 H, m). |
| 53 | 1 | Bloque fundamental nº 3/ Acilación/ 36 % | [M+H] ⁺ = 364,2, R _t = 2,2 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,30 (2 H, m); 1,58-1,78 (6 H, m); 1,95-2,04 (6 H, m); 2,26 (2 H, m); 3,36-3,67 (4 H, m); 7,24-7,38 (6 H, m); 7,83 (1 H, m); 8,62-8,76 (2 H, m). |
| 54 | 1 | Ej. nº 49/ Reducción/ 85 % | [M+H] ⁺ = 350,3, R _t = 0,6 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,29 (2 H, m); 1,47 (2 H, m); 1,67 (2 H, m); 1,81 (2 H, m); 2,00 (6 H, s); 2,26 (2 H, m); 2,45 (2 H, s); 2,53 (2 H, m); 3,57 (2 H, s); 7,25-7,38 (7 H, m); 8,52 (2 H, m). |
| 55 | 1 | Ej. nº 52/ Reducción/ 62 % | [M+H] ⁺ = 350,3, R _t = 0,8 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,28 (2 H, m); 1,48 (2 H, m); 1,67 (2 H, m); 1,79 (2 H, m); 1,99 (6 H, s); 2,26 (2 H, m); 2,50 (2 H, s); 2,60 (2 H, m); 3,74 (2 H, s); 7,13 (1 H, m); 7,23-7,41 (6 H, m); 7,63 (1 H, m); 8,53 (1 H, m). |
| 56 | 1 | Ej. nº 53/ Reducción/ 56 % | [M+H] ⁺ = 350,3, R _t = 0,6 min | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,27 (2 H, m); 1,45 (2 H, m); 1,63 (2 H, m); 1,78 (2 H, m); 1,98 (6 H, s); 2,24 (2 H, m); 2,42 (2 H, s); 2,51 (2 H, m); 3,57 (2 H, s); 7,20-7,37 (6 H, m); 7,63 (1 H, m); 8,47 (1 H, m); 8,54 (1 H, m). |
| 57 | 1 | Bloque fundamental nº 3/ Acilación/ 25 % | [M+H] ⁺ = 401,3, R _t = 2,5 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,25-1,33 (2 H, m); 1,56 (2 H, dd, J = 14,8 y 7,5 Hz); 1,60-1,68 (2 H, m); 1,70-1,96 (2 H, m); 2,03 y 2,04 (6 H, 2 s); 2,18-2,35 (2 H, m); 2,37 (0,5 H, dd, J = 5,8 y 1,7 Hz); 2,41 (0,5 H, dd, J = 5,8 y 1,7 Hz); 2,64 (0,5 H, dd, J = 9,1 y 6,6 Hz); 2,69 2,64 (0,5 H, dd, J = 9,1 y 6,6 Hz); 2,85-2,95 (1 H, m); 3,25 (1 H, s); 3,29-3,34 (2 H, m); 3,39 (1 H, t, J = 7,2 Hz); 4,08-4,13 (1 H, m); 4,15-4,22 (2 H, m); 4,43 (1 H, dt, J = 9,2 y 7,5 Hz); 7,26-7,32 (3 H, m); 7,34-7,41 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,3; 30,6; 31,1; 31,3; 34,7; 34,9; 36,9; 37,3; 38,0; 38,1; 39,2; 41,1; 42,0; 44,2; 44,7; 55,4; 55,9; 60,8; 65,1; 65,2; 70,4; 70,5; 126,5; 126,7; 127,6; 127,7; 154,3; 154,4; 176,2. |
| 49 | 3 | Ej. nº 58 Etapa 2/ Aminación reductora/ 39 % | [MH-HNMe ₂] ⁺ = 344,3, R _t = 2,3 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,38 (2 H, ddd, J = 13,4, 10,1 y 3,5 Hz); 1,55 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,66-1,72 (2 H, m); 1,75-1,86 (2 H, m); 1,96-2,05 (2 H, m); 2,08 (6 H, s); 2,41 (2 H, s); 2,58 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,59 (2 H, s); 6,59 (1 H, d, J = 3,8 Hz); 6,83 (1 H, d, J = 3,8 Hz); 7,21-7,29 (1 H, m); 7,30 (2 H, d, J = 2,0 Hz); 7,31 (2 H, s). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 33,3; 34,2; 38,1; 41,0; 53,6; 60,1; 60,6; 124,4; 125,4; 126,9; 127,5; 128,2; 128,7. |

| Ej. nº | Diastereómero* | Bloque fundamental/ Procedimiento/ Rendimiento | LC-MS [M+H] ⁺ / R _t | Espectro de RMN |
|--------|----------------|--|---|---|
| 60 | 3 | Ej. nº 58 Etapa 2/ Acilación/ 44 % | [MH- HNMe ₂] ⁺ = 358,2, R _t = 3,1 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,35-1,47 (2 H, m); 1,64-1,74 (4 H, m); 1,99-2,03 (2 H, m); 2,039 (2 H, s); 2,042 (4 H, s); 2,115 (0,7 H, s); 2,124 (1,3 H, s); 3,30 (1,3 H, s); 3,46 (0,7 H, t, J = 6,9 Hz); 3,54 (0,7 H, s); 3,68 (1,3 H, t, J = 7,4 Hz); 6,58-6,59 (0,7 H, m); 6,60-6,62 (0,3 H, m); 6,82 (0,3 H, d, J = 3,7 Hz); 6,84 (0,7 H, d, J = 3,9 Hz); 7,36-7,42 (3 H, m); 7,48-7,49 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 27,9; 30,6; 31,3; 31,5; 32,5; 32,9; 35,5; 37,9; 38,0; 38,1; 38,6; 40,3; 42,1; 44,4; 47,8; 59,2; 60,4; 124,3; 124,4; 125,2; 125,4; 125,6; 127,0; 127,1; 127,8; 128,1; 128,4; 129,8; 129,9; 137,0; 170,0. |
| 62 | 1 | Ej. nº 61 Etapa 2/ Acilación/ 69 % | [MH- HNMe ₂] ⁺ = 342,3, R _t = 2,9 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,36-1,49 (2 H, m); 1,59-1,75 (6 H, m); 1,95-2,00 (2 H, m); 2,04 (2 H, s); 2,05 (4 H, s); 3,30 (1,3 H, s); 3,46 (0,7 H, t, J = 6,9 Hz); 3,55 (0,7 H, s); 3,68 (1,3 H, t, J = 7,4 Hz); 6,36-6,44 (2 H, m); 7,37-7,42 (3 H, m); 7,47-7,50 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,6; 31,4; 32,2; 32,7; 35,5; 37,4; 38,0; 38,1; 40,3; 42,1; 44,4; 47,8; 56,0; 59,1; 60,0; 106,1; 106,2; 121,0; 121,2; 127,03; 127,07; 128,2; 128,4; 129,8; 129,9; 136,96; 137,0; 162,5; 165,4; 170,0. |
| 63 | 3 | Bloque fundamental nº 4/ Acilación/ 98 % | [M+H] ⁺ = 383,3, baja actividad UV | RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,88-1,02 (2 H, m); 1,10-1,44 (10 H, m); 1,46-1,87 (11 H, m); 2,09 (4 H, s); 2,19 (2 H, s); 3,19 (1,3 H, s); 3,43-3,51 (1,4 H, m); 3,68-3,74 (1,3 H, m); 7,33-7,42 (3 H, m); 7,44-7,52 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 26,1; 26,2; 26,7; 28,8; 29,2; 29,4; 30,5; 32,8; 33,0; 33,4; 35,7; 35,9; 36,1; 36,9; 37,1; 37,7; 37,9; 40,4; 42,1; 44,9; 48,0; 53,4; 57,0; 57,2; 58,0; 62,2; 127,1; 128,1; 129,63; 129,68; 137,1; 137,2; 169,7. |
| 64 | 3 | Ej. nº 63/ Reducción/ 80 % | [M+H] ⁺ = 369,3, baja actividad UV | RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,88-1,01 (2 H, m); 1,06-1,42 (10 H, m); 1,47-1,75 (11 H, m); 2,15 (6 H, s); 2,33 (2 H, s); 2,57 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 3,56 (2 H, s); 7,18-7,38 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 26, 2; 26,7; 29,3; 33,2; 33,3; 36,1; 36,3; 37,1; 37,8; 41,1; 54,1; 56,9; 60,7; 68,0; 126,5; 128,1; 128,7; 139,5. |
| 65 | 3 | Bloque fundamental nº 12/ Acilación/ 98 % | [M+H] ⁺ = 369,3, baja actividad UV | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,00-1,12 (2 H, m); 1,18-1,27 (2 H, m); 1,30-1,87 (17 H, m); 2,10 (3,8 H, s); 2,20 (2,2 H, s); 3,19 (1,3 H, s); 3,45 (0,7 H, s); 3,47 (0,7 H, t, J = 7,2 Hz); 3,70 (1,3 H, t, J = 7,2 Hz); 7,34-7,40 (3 H, m); 7,45-7,52 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 25,1; 29,0; 29,3; 29,4; 30,5; 32,8; 35,2; 35,7; 36,0; 36,6; 36,9; 37,2; 40,4; 42,1; 44,7; 48,0; 56,7; 56,9; 57,9; 62,0; 127,1; 128,2; 129,5; 137,0; 137,1; 169,7. |
| 66 | 3 | Ej. nº 65/ Reducción/ 45 % | [M+H] ⁺ = 355,3, baja actividad UV | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,00-1,12 (2 H, m); 1,24-1,86 (19 H, m); 2,17 (6 H, s); 2,33 (2 H, s); 2,57 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 3,56 (2 H, s); 7,19-7,35 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 25,0; 29,7; 33,2; 35,1; 36,0; 36,2; 36,9; 37,1; 41,1; 54,1; 56,8; 60,8; 67,8; 126,7; 128,1; 128,7; 139,4. |

| Ej. n° | Diastereómero* | Bloque fundamental/ Procedimiento/ Rendimiento | LC-MS [M+H] ⁺ / R _t | Espectro de RMN |
|--------|----------------|--|--|---|
| 68 | 3 | Ej. n° 67/ Reducción/ 56 % | [M+H] ⁺ = 341,4, R _t = 2,1 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,20-1,35 (6 H, m); 1,38-1,70 (12 H, m); 2,04 (1 H, m); 2,25 (6 H, s); 2,30 (2 H, s); 2,58 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 3,55 (2 H, s); 7,19-7,35 (5 H, m). RMN 13C (CDCl ₃): 25,0; 27,2; 28,4; 33,1; 35,0; 37,9; 41,6; 44,4; 54,4; 57,6; 60,9; 69,0; 126,5; 128,1; 128,6; 139,5. |
| 75 | 1 | Ej. n° 73 Etapa 4/ Acilación/ 75 % | [M+H] ⁺ = 381,3, R _t = 2,84 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,30-1,50 (m, 2H); 1,50-1,93 (m, 10H); 3,01 y 3,08 (2t, 4H, J = 7,0 Hz); 3,31 y 3,55 (2 s, 2H); 3,44 y 3,6 (2 t, 2H, J = 7,2 Hz); 6,85 y 6,87 (2 d, ¹ H, J = 3,5 Hz); 7,06-7,11 (m, ¹ H); 7,26-7,29 (m, 2H); 7,36-7,45 (m, 2H); 7,47-7,51 (m, 2H). RMN 13C (CDCl ₃): 15,96; 16,0; 30,5; 31,1; 31,2; 31,6; 40,4; 42,3; 44,5; 46,7; 47,9; 59,0; 123,5; 123,7; 124,6; 125,0; 126,4; 126,6; 127,0; 128,2; 128,4; 129,7; 129,8; 137,1; 170,0. |
| 76 | 2 | Ej. n° 74 Etapa 1/ Acilación/ 56 % | [M+H] ⁺ = 381,3, R _t = 2,80 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,20-1,51 (m, 2H); 1,60-1,84 (m, 8H); 1,84-1,91 (m, 2H); 3,04-3,15 (m, 4H); 3,12 y 3,39 (2 s, 2H); 3,48 y 3,70 (2 t, 2H, J = 7,2 Hz); 6,81 y 6,89 (2 d, ¹ H, J = 3,0 Hz); 7,04 y 7,09 (2 dd, ¹ H, J = 5,0, 1,4 Hz); 7,23 (dd, 0,6H, J = 5,0, 0,7 Hz); 7,29 (d, 0,4H, J = 4,8 Hz); 7,31-7,50 (m, 5H). RMN 13C (CDCl ₃): 15,9; 16,0; 30,4; 31,0; 31,1; 31,3; 40,4; 42,3; 44,7; 46,7; 47,9; 59,0; 60,1; 123,7; 124,9; 126,5; 127,0; 127,1; 128,2; 128,3; 129,7; 137,0; 169,8; 169,9. |
| 77 | 1 | Ej. n° 73 Etapa 4/ Aminación reductora/ 55 % | [M+H] ⁺ = 367,4, R _t = 1,8 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,31-1,39 (m, 2H); 1,49 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 1,57-1,72 (m, 4H); 1,76 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 1,81-1,93 (m, 2H); 2,40 (s, 2H); 2,54 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 3,04 (t, 4H, J = 6,9 Hz); 3,57 (s, 2H); 6,86 (dd, ¹ H, J = 3,5, 1,1H); 7,08 (dd, ¹ H, J = 5,1, 3,5 Hz); 7,20-7,26 (m, ¹ H); 7,26-7,29 (m, ¹ H); 7,29-7,34 (m, 4H). RMN 13C (CDCl ₃): 14,2; 16,1; 31,9; 34,2; 39,0; 41,1; 46,7; 53,7; 58,8; 60,7; 123,4; 124,9; 126,4; 126,7; 128,1; 128,6; 139,5. |
| 80 | 1 | Ej. n° 78 Etapa 4/ Acilación/ 67 % | [M+H] ⁺ = 375,4, R _t = 2,9 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,20-1,38 (m, 2H); 1,46-1,90 (m, 8H); 1,96-2,10 (m, 2H); 2,89 y 2,98 (2 t, 4H, J = 6,9 Hz); 3,35 y 3,59 (2s, 2H); 3,42 y 3,63 (2 t, 2H, J = 7,2 Hz); 7,24-7,52 (m, 10H). RMN 13C (CDCl ₃): 16,5; 16,7; 28,5; 29,4; 30,5; 31,4; 35,9; 40,7; 42,6; 44,4; 46,6; 47,8; 59,2; 59,6; 126,5; 126,7; 127,0; 127,1; 127,5; 127,7; 127,90; 127,93; 128,2; 128,4; 129,7; 129,8; 137,1; 169,9; 170,0. |
| 81 | 2 | Ej. n° 79 Etapa 1/ Acilación/ 51 % | [M+H] ⁺ = 375,4, R _t = 2,8 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,17-1,46 (m, 2H); 1,57-2,05 (m, 10H); 2,90-3,02 (m, 4H); 3,06 y 3,34 (2s, 2H); 3,50 (t, 0,7H, J = 6,9 Hz); 3,70 (2 t, 1,3H, J = 7,4 Hz); 7,20-7,50 (m, 10H). RMN 13C (CDCl ₃): 16,6; 28,7; 29,0; 30,5; 31,1; 34,2; 40,6; 42,6; 44,7; 46,6; 48,0; 56,8; 59,4; 60,5; 126,5; 126,7; 127,0; 127,1; 127,5; 127,9; 128,2; 128,4; 129,7; 137,0; 169,6; 169,8. |
| 82 | 1 | Ej. n° 78 Etapa 4/ Aminación reductora/ 40 % | [M+H] ⁺ = 361,4, R _t = 2,1 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,20-1,30 (m, 2H); 1,44 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 1,56-1,76 (m, 6H); 1,94-2,08 (m, 2H); 2,44 (s, 2H); 2,52 (t, 2H, J = 6,8 Hz); 2,92 (t, 4H, J = 6,9 Hz); 3,58 (s, 2H); 7,20-7,34 (m, 8H); 7,37-7,44 (m, 2H). |

| Ej. nº | Diastereómero* | Bloque fundamental/ Procedimiento/ Rendimiento | LC-MS [M+H] ⁺ / R _t | Espectro de RMN |
|--------|----------------|--|---|---|
| | | | | RMN 13C (CDCl ₃): 16,7; 29,6; 34,3; 38,2; 41,5; 46,6; 59,1; 60,8; 65,6; 126,4; 126,7; 127,8; 127,9; 128,1; 128,7; 139,5. |
| 83 | 2 | Ej. nº 79 Etapa 1/ Aminación reductora/ 34 % | [M+H] ⁺ = 361,4, R _t = 2,2 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,19-1,29 (m, 2H); 1,55-1,68 (m, 2H); 1,69-1,79 (m, 6H); 2,00 (br s, 2H); 2,13 (s, 2H); 2,58 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 2,96 (t, 4H, J = 6,9 Hz); 3,50 (s, 2H); 7,15-7,32 (m, 8H); 7,35-7,41 (m, 2H). RMN 13C (CDCl ₃): 16,7; 29,1; 34,1; 36,5; 41,5; 46,6; 54,2; 60,7; 67,2; 126,4; 126,7; 127,8; 127,9; 128,1; 128,6; 139,5. |
| 84 | 3 | Bloque fundamental nº 5/ Alquilación/ 88 % | [M+H] ⁺ = 369,3, R _t = 2,8 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,28 (br d, 2H, J = 13,1 Hz); 1,68 (dt, 2H, J = 13,7 Hz); 1,87 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 2,12 (s, 6H); 2,26 (dt, 2H, J = 13,0 Hz); 2,46 (br d, 2H, J = 13,7 Hz); 3,09-3,16 (m, 2H); 4,46 (s, 2H); 6,85 (dd, ¹ H, J = 1,1 y 3,5 Hz); 7,02 (dd, ¹ H, J = 3,6 y 5,0 Hz); 7,18-7,35 (m, 6H). RMN 13C (CDCl ₃): 28,2; 30,2; 31,8 (2C); 38,0 (2C); 43,3 (2C); 44,5; 46,7; 58,4; 122,7; 123,6; 125,9; 127,4; 128,0 (2C); 128,6 (2C); 136,9; 145,8; 178,9. |
| 85 | 3 | Bloque fundamental nº 5/ Alquilación/ 43 % | [M+H] ⁺ = 370,3 (100 %) [MH- HNMe ₂] ⁺ = 325,2 (86 %), R _t = 1,9 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,30 (br d, 2H, J = 13,3 Hz); 1,70 (dt, 2H, J = 13,5 Hz); 1,93 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 2,13 (s, 6H); 2,27 (dt, 2H, J = 3,3 y 13,0 Hz); 2,48 (d, 2H, J = 13,6 Hz); 3,17 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 4,47 (s, 2H); 6,86 (dd, ¹ H, J = 1,0 y 3,5 Hz); 7,03 (dd, ¹ H, J = 3,6 y 5,1 Hz); 7,13 (br d, 2H, J = 6,0 Hz); 7,21 (dd, ¹ H, J = 1,0 y 5,1 Hz); 8,56 (dd, 2H, J = 1,6 y 4,5 Hz). RMN 13C (CDCl ₃): 28,2; 30,3; 31,7; 37,9; 43,5; 43,6; 44,2; 45,7; 58,4; 122,7; 123,7; 126,0; 145,8; 150,1; 179,3. |
| 86 | 2 | Bloque fundamental nº 7/ Alquilación/ 66 % | [M+H] ⁺ = 377,3, R _t = 3,1 min. | RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 1,02-1,18 (m, 4H); 1,57 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 1,76 (d, 2H, J = 12,0 Hz); 2,16 (dt, 2H, J = 13,3, 3,1 Hz); 2,32 (s, 6H); 2,62 (s, 2H); 2,97-3,02 (m, 2H); 4,41 (s, 2H); 7,08-7,32 (m, 10H). RMN 13C (DMSO-d ₆): 25,1; 28,5; 29,4; 36,9; 37,0; 43,2; 44,6; 46,6; 57,1; 125,6; 127,3; 127,7; 127,9; 128,5; 130,6; 136,9; 139,4; 179,3. |
| 87 | 1 | Bloque fundamental nº 6/ Alquilación/ 41 % | [M+H] ⁺ = 377,3, R _t = 2,9 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,54-1,64 (m, 4H); 1,72-1,79 (m, 2H); 1,82 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 1,88-1,96 (m, 2H); 2,28 (s, 6H); 2,82 (s, 2H); 3,09 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 4,39 (s, 2H); 7,15-7,33 (m, 10H). RMN 13C (CDCl ₃): 28,4; 29,4; 32,7; 36,9; 37,5; 42,9; 43,1; 46,4; 57,6; 125,7; 127,3; 127,8; 127,9; 128,6; 130,8; 136,9; 129,3; 178,9. |
| 88 | 1 | Bloque fundamental nº 8/ Alquilación/ 28 % | [MH- HNMe ₂] ⁺ = 325,3 (100 %), R _t = 0,4 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,42-1,50 (m, 2H); 1,68-1,77 (m, 2H); 1,87-2,05 (m, 4H); 2,06 (s, 6H); 2,27 (s, 2H); 3,10 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 6,83 (dd, ¹ H, J = 1,1, 3,6 Hz); 7,04 (dd, ¹ H, J = 3,6, 5,1 Hz); 7,14 (dd, 2H, J = 1,6, 4,4 Hz); 7,24 (dd, ¹ H, J = 1,1, 5,1 Hz); 8,58 (dd, 2H, J = 1,6, 4,4 Hz). RMN 13C (CDCl ₃): 32,6, 32,7; 35,7; 38,0; 38,1; 43,8; 45,6; 57,6; 59,2; 122,8; 123,5; 124,8; 126,3; 145,5; 150,2; 174,0. |

| Ej. nº | Diastereómero* | Bloque fundamental/ Procedimiento/ Rendimiento | LC-MS [M+H] ⁺ / R _t | Espectro de RMN |
|--------|----------------|--|---|---|
| 89 | 2 | Bloque fundamental nº 9/ Alquilación/ 15 % | [MH- HNMe ₂] ⁺ = 325,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 370,3 (20 %), R _t = 0,7 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,39-1,46 (m, 2H); 1,70-1,79 (m, 2H); 1,92-2,05 (m, 4H); 2,09 (s, 6H); 2,41 (s, 2H); 2,96 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 6,80 (dd, ¹ H, J = 1,0, 3,6 Hz); 7,00 (dd, ¹ H, J = 3,6, 5,1 Hz); 7,08-7,11 (m, 2H); 7,21 (dd, ¹ H, J = 1,0, 5,1 Hz); 8,54 (dd, 2H, J = 1,5, 4,4 Hz). RMN 13C (CDCl ₃): 32,6; 32,8; 35,7; 38,1; 43,2; 45,5; 58,2; 59,4; 122,7; 123,5; 124,9; 126,2; 142,2; 145,5; 150,2; 174,1. |
| 90 | 1 | Bloque fundamental nº 8/ Acilación/ 20 % | [M+H] ⁺ = 379,4, R _t = 2,6 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,42-1,51 (2 H, m); 1,53 (9 H, s); 1,75-1,84 (2 H, m); 2,00-2,07 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,31 (2 H, s); 3,58 (2 H, s); 6,83-6,87 (1 H, m); 7,03-7,07 (1 H, m); 7,23-7,27 (1 H, m). RMN 13C (CDCl ₃): 28,1; 32,1; 32,6; 34,2; 38,1; 45,6; 56,9; 59,3; 82,8; 123,5; 124,9; 126,3; 150,1; 173,4. |
| 91 | 2 | Bloque fundamental nº 9/ Acilación/ 35 % | [M+H] ⁺ = 379,4, R _t = 2,9 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,50 (9 H, s); 1,51-1,55 (2 H, m); 1,72-1,82 (2 H, m); 1,95-2,10 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,44 (2 H, s); 3,43 (2 H, s); 6,84-6,88 (1 H, m); 7,03-7,08 (1 H, m); 7,24-7,30 (1 H, m). RMN 13C (CDCl ₃): 28,0; 32,1; 32,5; 34,2; 38,1; 45,1; 57,2; 59,5; 82,8; 123,6; 125,0; 126,3; 150,1; 173,3. |
| 92 | 1 | Bloque fundamental nº 8/ Alquilación/ 45 % | [M+H] ⁺ = 389,3, R _t = 2,7 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,39-1,47 (2 H, m); 1,68-1,76 (2 H, m); 1,85-2,06 (4 H, m); 2,07 (6 H, s); 2,20 (2 H, s); 2,44 (3H, d, J = 0,7 Hz); 3,15 (2 H, s); 4,52 (2 H, s); 6,56-6,59 (1 H, m); 6,71 (1 H, d, J = 3,4 Hz); 6,83 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 3,5 y 5,1 Hz); 7,23 (1 H, dd, J = 5,1 y 0,9 Hz). RMN 13C (CDCl ₃): 15,4; 32,6; 32,8; 35,4; 38,0; 41,2; 44,3; 56,8; 59,3; 123,4; 124,8; 124,9; 126,3; 126,7; 136,4; 140,1; 173,3. |
| 93 | 2 | Bloque fundamental nº 9/ Alquilación/ 65 % | [MH- HNMe ₂] ⁺ = 344,3 (100 %), R _t = 3,0 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,38-1,46 (2 H, m); 1,68-1,77 (2 H, m); 1,90-2,08 (4 H, m); 2,09 (6 H, s); 2,35 (2 H, s); 2,42 (3 H, d, J = 0,8 Hz); 3,00 (2 H, s); 4,49 (2 H, s); 6,54 (1 H, qd, J = 3,3 y 1,1 Hz); 6,67 (1 H, d, J = 3,4 Hz); 6,82 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,02 (1 H, dd, J = 3,5 y 5,1 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN 13C (CDCl ₃): 15,3; 32,7; 35,5; 38,1; 41,2; 43,7; 57,6; 59,4; 123,4; 124,7; 124,9; 126,2; 126,5; 136,5; 140,0; 173,3. |
| 94 | 1 | Bloque fundamental nº 8/ Alquilación/ 50 % | [M+H] ⁺ = 375,3, R _t = 2,4 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,38-1,48 (2 H, m); 1,66-1,76 (2 H, m); 1,80-2,06 (4 H, m); 2,07 (6 H, s); 2,21 (2 H, s); 3,16 (2 H, s); 4,62 (2 H, s); 6,83 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 6,94-6,97 (2 H, m); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,22-7,25 (2 H, m). RMN 13C (CDCl ₃): 32,5; 32,8; 35,5; 38,0; 40,9; 44,2; 56,9; 59,3; 123,5; 124,9; 125,5; 126,3; 126,7; 126,8; 139,0; 173,3. |
| 95 | 2 | Bloque fundamental nº 9/ Alquilación/ 65 % | [M+H] ⁺ = 375,3, R _t = 2,8 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,37-1,46 (2 H, m); 1,68-1,78 (2 H, m); 1,92-2,07 (4 H, m); 2,09 (6 H, s); 2,36 (2 H, s); 3,01 (2 H, s); 4,58 (2 H, s); 6,81 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 6,89-6,93 (2 H, m); 7,02 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,19-7,23 (2 H, m). RMN 13C (CDCl ₃): 32,6; 35,6; 38,1; 40,9; 43,7; 57,6; 59,4; 123,4; 124,9; 125,4; 126,2; 126,6; 126,8; 139,0; 173,4. |

| Ej. nº | Diastereómero* | Bloque fundamental/ Procedimiento/ Rendimiento | LC-MS [M+H] ⁺ / R _t | Espectro de RMN |
|--------|----------------|--|---|---|
| 98 | 2 | Bloque fundamental nº 14/ Alquilación/ 52 % | [M+H] ⁺ = 383,3 R _t = 2,7 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,39-1,48 (2 H, m); 1,60-1,70 (2 H, m); 1,74-1,90 (2 H, m); 1,92-2,03 (2 H, m); 2,07 (6 H, s); 2,23 (2 H, s); 2,46 (3 H, s); 3,08 (2 H, s); 4,43 (2 H, s); 6,58-6,62 (1 H, m); 6,66-6,69 (1 H, m); 7,20-7,24 (2 H, m); 7,27-7,36 (3 H, m). RMN 13C (CDCl ₃): 15,2; 32,6; 32,7; 35,4; 38,0; 44,5; 46,5; 56,6; 59,7; 124,6; 127,6; 128,2; 128,7; 136,5; 173,6. |
| 99 | 1 | Bloque fundamental nº 13 / Alquilación/ 42 % | [MH- HNMe ₂] ⁺ = 338,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 383,3 (10 %), R _t = 3,1 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,35-1,44 (2 H, m); 1,65-1,74 (2 H, m); 1,85-2,06 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,38 (2 H, s); 2,44 (3 H, d, J = 1,1 Hz); 2,91 (2 H, s); 4,40 (2 H, s); 6,57 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 6,63-6,65 (1 H, m); 7,16-7,20 (2 H, m); 7,23-7,32 (3 H, m). RMN 13C (CDCl ₃): 15,2; 32,4; 32,8; 35,5; 38,1; 43,2; 46,4; 58,0; 124,5; 125,1; 127,5; 128,1; 128,6; 136,5; 173,7. |
| 100 | 2 | Bloque fundamental nº 14/ Alquilación/ 12 % | [MH- HNMe ₂] ⁺ = 339,3 (100 %), R _t = 2,0 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,39-1,49 (2 H, m); 1,65-1,74 (2 H, m); 1,90-2,12 (4 H, m); 2,15 (6 H, s); 2,23 (2 H, s); 2,45 (3 H, s); 3,14 (2 H, s); 4,41 (2 H, s); 6,65 (1 H, br s); 6,68 (1 H, br s); 7,14 (2 H, d, J = 5,9 Hz); 8,55 (2 H, dd, J = 4,4 y 1,5 Hz). RMN 13C (CDCl ₃): 15,2; 32,1; 32,7; 35,5; 37,8; 44,0; 45,5; 57,0; 122,8; 124,8; 145,4; 150,2; 173,8. |
| 101 | 2 | Bloque fundamental nº 15/ Alquilación/ 58 % | [M+H] ⁺ = 363,4 R _t = 2,5 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,30-1,38 (2 H, m); 1,62-1,71 (2 H, m); 1,75-1,95 (2 H, m); 2,19 (6 H, s); 2,05-2,22 (4 H, m); 3,11 (2 H, s); 4,44 (2 H, s); 7,22-7,40 (10 H, m). RMN 13C (CDCl ₃): 30,2; 32,8; 35,6; 38,0; 44,5; 46,6; 57,2; 60,1; 126,7; 127,4; 127,6; 127,7; 128,2; 128,3; 128,7; 136,5; 173,7. |
| 103 | 2 | Bloque fundamental nº 15 / Alquilación/ 21 % | [M+H] ⁺ = 364,3 R _t = 0,6 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,30-1,40 (2 H, m); 1,67-1,76 (2 H, m); 2,00-2,05 (1 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,18 (3 H, s); 2,20-2,40 (2 H, m); 3,20 (2 H, s); 4,42 (2 H, s); 7,14 (1 H, d, J = 1,6 Hz); 7,16 (1 H, d, J = 1,6 Hz); 7,28-7,45 (5 H, m); 8,57 (1 H, d, J = 1,6 Hz); 8,58 (1 H, d, J = 1,6 Hz). RMN 13C (CDCl ₃): 29,6; 32,7; 35,7; 37,7; 44,2; 45,6; 57,1; 122,8; 127,7; 128,2; 145,4; 150,2; 173,8. |
| 104 | 1 | Ej. nº 103 Etapa 1 / Alquilación/ 15 % | [M+H] ⁺ = 364,3 R _t = 1,1 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,25-1,36 (2 H, m); 1,67-1,75 (2 H, m); 1,90-2,00 (2 H, m); 2,02 (6 H, s); 2,10-2,28 (2 H, m); 2,44 (2 H, s); 2,90 (2 H, s); 4,38 (2 H, s); 7,07-7,10 (2 H, m); 7,22-7,38 (5 H, m); 8,52 (1 H, d, J = 1,6 Hz); 8,53 (1 H, d, J = 1,6 Hz). RMN 13C (CDCl ₃): 30,0; 33,0; 35,9; 43,2; 45,4; 58,5; 60,3; 122,7; 127,5; 127,7; 145,5; 150,2; 174,1. |
| 105 | 2 | Bloque fundamental nº 15/ Alquilación/ 58 % | [M+H] ⁺ = 369,4 R _t = 2,5 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,30-1,39 (2 H, m); 1,65-1,73 (2 H, m); 1,80-1,95 (2 H, m); 2,00 (6 H, s); 2,13-2,25 (2 H, m); 2,16 (2 H, s); 3,20 (2 H, s); 4,62 (2 H, s); 6,95-6,98 (2 H, m); 7,23-7,30 (4 H, m); 7,35-7,40 (2 H, m). RMN 13C (CDCl ₃): 30,2; 32,7; 35,7; 38,0; 41,0; 44,6; 56,9; 60,1; 125,5; 126,72; 126,74; 126,8; 127,4; 127,8; 139,0; 173,4. |

| Ej. nº | Diastereómero* | Bloque fundamental/ Procedimiento/ Rendimiento | LC-MS [M+H] ⁺ / R _t | Espectro de RMN |
|--------|----------------|--|--|--|
| 106 | 1 | Ej. nº 102 Etapa 1 / Alquilación/ 50 % | [M+H] ⁺ = 369,2 | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,25-1,35 (2 H, m); 1,64-1,72 (2 H, m); 1,80-2,00 (2 H, m); 2,00 (6 H, s); 2,05-2,30 (2 H, m); 2,38 (2 H, s); 2,94 (2 H, s); 4,56 (2 H, s); 6,86-6,91 (2 H, m); 7,18 (1H, dd, J = 4,9 y 1,4 Hz); 7,22-7,27 (3 H, m); 7,32-7,37 (2H, m). RMN 13C (CDCl ₃): 30,0; 32,8; 35,8; 38,0; 40,9; 43,5; 57,9; 60,4; 125,4; 126,5; 126,5; 126,7; 127,5; 127,7; 136,5; 139,0; 173,4. |
| 107 | 2 | Bloque fundamental nº 15/ Alquilación/ 48 % | [M+H] ⁺ = 383,3, R _t = 2,7 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,30-1,39 (2 H, m); 1,65-1,74 (2 H, m); 1,80-1,99 (2 H, m); 2,00 (6 H, s); 2,14 (2 H, s); 2,15-2,30 (2 H, m); 2,45 (3 H, d, J = 0,9 Hz); 3,19 (2 H, s); 4,52 (2 H, s); 6,57-6,60 (1 H, m); 6,72 (1 H, d, J = 3,4 Hz); 7,26-7,30 (3 H, m); 7,35-7,40 (2 H, m). RMN 13C (CDCl ₃): 15,4; 30,2; 32,7; 35,7; 38,0; 41,2; 44,6; 56,9; 60,2; 124,8; 126,69; 126,7; 127,5; 127,7; 136,5; 140,1; 173,3. |
| 108 | 1 | Ej. nº 102 Etapa 1 / Alquilación/ 55 % | [M+H] ⁺ = 383,3, R _t = 3,0 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,26-1,36 (2 H, m); 1,65-1,73 (2 H, m); 1,86-2,00 (2 H, m); 2,02 (6 H, s); 2,08-2,28 (2 H, m); 2,39 (2 H, s); 2,41 (3 H, d, J = 0,9 Hz); 2,94 (2 H, s); 4,47 (2 H, s); 6,50-6,52 (1 H, m); 6,62 (1 H, d, J = 3,3 Hz); 7,23-7,29 (3 H, m); 7,33-7,39 (2 H, m). RMN 13C (CDCl ₃): 15,3; 30,0; 32,8; 35,8; 38,0; 41,1; 43,6; 57,9; 60,4; 124,7; 126,5; 126,6; 127,5; 127,7; 136,5; 140,0; 173,4. |
| 109 | 2 | Bloque fundamental nº 15/ Alquilación/ 33 % | [M+H] ⁺ = 387,3, R _t = 2,7 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,30-1,39 (2 H, m); 1,65-1,78 (3 H, m); 1,82-1,97 (2 H, m); 2,00 (6 H, s); 2,15 (2 H, s); 2,16-2,30 (1 H, m); 3,19 (2 H, s); 4,45 (2 H, d, J = 2,5 Hz); 6,30 (1 H, dd, J = 3,9 y 1,7 Hz); 6,54-6,57 (1 H, m); 7,25-7,30 (3 H, m); 7,35-7,41 (2 H, m). RMN 13C (CDCl ₃): 30,2; 32,7; 35,7; 38,0; 41,8; 44,4; 56,8; 60,1; 106,4 (d, J = 11 Hz); 123,0 (d, J = 4 Hz); 126,7; 127,38; 127,4; 127,7; 135,9; 165,2 (d, J = 280 Hz); 173,5. |
| 110 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Alquilación/ 58 % | m/z: [MH- HNMe ₂] ⁺ = 319,3 (45 %) [M+H] ⁺ = 364,3 (100 %), R _t = 0,5 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,39 (2 H, ddd, J = 13,3, 9,8 y 3,5 Hz); 1,53 (2 H, t, J = 7,0 Hz); 1,66-1,74 (2 H, m); 1,83-1,97 (2 H, m); 2,06-2,16 (2 H, m); 2,09 (6 H, s); 2,48-2,62 (6 H, m); 2,75-2,80 (2 H, m); 2,93 (3 H, s); 3,01 (3 H, s); 6,84 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN 13C (CDCl ₃): 32,5; 33,7; 34,3; 35,3; 37,2; 38,1; 41,00; 41,01; 52,3; 53,8; 59,6; 65,6; 123,3; 125,0; 126,2; 171,5. |
| 111 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Alquilación/ 29 % | m/z: [MH- HNMe ₂] ⁺ = 305,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 351,3 (77 %), R _t = 0,3 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,38 (2 H, ddd, J = 13,2, 9,7 y 3,6 Hz); 1,52 (2 H, t, J = 7,0 Hz); 1,67-1,75 (2 H, m); 1,86-1,99 (2 H, m); 2,02-2,12 (2 H, m); 2,09 (6 H, s); 2,50 (2 H, s); 2,61 (2 H, t, J = 7,0 Hz); 2,93 (3 H, s); 3,08 (3 H, s); 3,25 (2 H, s); 6,85 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,22 (1 H, d, J = 5,0 Hz). RMN 13C (CDCl ₃): 33,5; 34,0; 35,5; 36,9; 38,1; 41,2; 53,3; 58,6; 59,8; 65,3; 123,2; 124,9; 126,1; 170,1. |

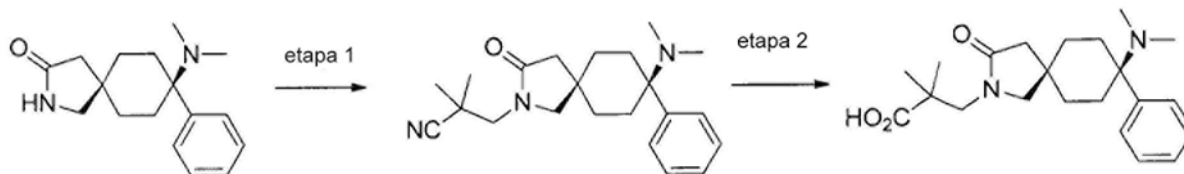
| Ej. nº | Diastereómero* | Bloque fundamental/ Procedimiento/ Rendimiento | LC-MS [M+H] ⁺ / R _t | Espectro de RMN |
|--------|----------------|---|---|---|
| 112 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Alquilación/ 41 % | m/z: [MH-NHMe ₂] ⁺ = 317,2 (100 %) [M+H] ⁺ = 362,3 (26 %), R _t = 0,4 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,38 (2 H, ddd, J = 13,3, 19,8 y 3,5 Hz); 1,51 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,67-1,74 (2 H, m); 1,85-2,15 (4 H, m); 2,09 (6 H, s); 2,22-2,30 (2 H, m); 2,49 (2 H, s); 2,59 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,08 (2 H, s); 4,03 (2 H, t, J = 7,8 Hz); 4,22 (2 H, t, J = 7,7 Hz); 6,84 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 15,8; 33,6; 34,1; 38,1; 41,3; 48,1; 50,9; 53,5; 56,8; 59,8; 65,6; 123,2; 125,0; 126,1; 143,0; 170,1. |
| 113 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ Alquilación/ 67 % | m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 331,3 (50 %) [M+H] ⁺ = 376,3 (100 %), R _t = 0,6 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,37 (2 H, dd, J = 13,3, 10,0 y 3,4 Hz); 1,51 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,64-1,73 (2 H, m); 1,81-1,96 (2 H, m); 2,04-2,19 (2 H, m); 2,09 (6 H, s); 2,21-2,29 (4 H, m); 2,45 (2 H, s); 2,54 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 2,69-2,74 (2 H, m); 4,00 (2 H, t, J = 7,8 Hz); 4,14 (2 H, t, J = 7,6 Hz); 6,83 (1 H, dd, J = 3,5 y 0,9 Hz); 7,02 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 0,8 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 15,0; 30,6; 33,7; 34,3; 38,1; 41,0; 47,8; 50,1; 51,9; 53,7; 59,6; 65,5; 123,3; 124,9; 126,1; 142,9; 171,8. |
| 114 | 2 | Bloque fundamental nº 10/ Alquilación/ 80 % | [M+H] ⁺ : m/z 355,4, R _t = 2,7 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,16-1,38 (6 H, m); 1,40-1,80 (10 H, m); 2,04 (1 H, m); 2,21 (6 H, s); 2,34 (2 H, s); 2,96 (2 H, s); 4,42 (1 H, s); 7,18-7,38 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 25,1; 26,9; 28,5; 31,5; 36,3; 37,7; 42,1; 44,2; 46,3; 57,5; 60,1; 127,3; 128,0; 128,6; 136,5; 174,0. |
| 115 | 2 | Bloque fundamental nº 9/ Alquilación + Desprotección + Alquilación/ 3 etapas 62 % | m/z: [M+H] ⁺ = 404,3 (100 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 349,3 (45 %), R _t = 0,6 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,21-1,32 (3 H, m); 1,41-1,49 (4 H, m); 1,67-1,79 (4 H, m); 1,85-1,91 (2 H, m); 1,95-2,08 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,18 (2 H, s); 2,25 (3 H, s); 2,79-2,85 (2 H, m); 3,19 (2 H, s); 3,27-3,31 (2 H, m); 6,85 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 31,8; 32,3; 32,7; 32,8; 33,0; 33,8; 35,5; 38,1; 40,1; 44,3; 46,5; 52,3; 55,9; 59,3; 123,5; 124,9; 126,3; 173,5. |
| 116 | 2 | Bloque fundamental nº 9/ Alquilación + Desprotección + Alquilación/ 3 etapas 52 % | m/z: [M+H] ⁺ = 390,3 (100 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 345,3 (82 %), R _t = 0,5 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,25-1,36 (2 H, m); 1,44-1,50 (2 H, m); 1,58-1,70 (4 H, m); 1,74-1,80 (2 H, m); 1,89 (2 H, dt, J = 11,7 y 2,2 Hz); 1,99-2,08 (3 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,20 (2 H, s); 2,25 (3 H, s); 2,80-2,85 (2 H, m); 3,13 (2 H, d, J = 6,7 Hz); 3,22 (2 H, s); 6,85 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 29,8; 30,2; 32,7; 32,8; 34,1; 35,7; 38,1; 44,2; 46,4; 48,3; 52,0; 55,4; 59,3; 123,5; 124,9; 126,3; 174,0. |
| 117 | 2 | Bloque fundamental nº 9/ Alquilación/ Desprotección/ Aminación reductora/ 3 etapas 48 % | m/z: [M+H] ⁺ = 376,3 (100 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 331,3 (34 %), R _t = 0,5 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,42-1,49 (2 H, m); 1,73-1,81 (4 H, m); 1,99-2,07 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,17 (2 H, s); 2,34 (3 H, s); 2,39-2,47 (1 H, m); 2,93 (2 H, t, J = 6,6 Hz); 3,18-3,23 (4 H, m); 3,49 (2 H, t, J = 7,6 Hz); 6,85 (1 H, dd, J = 3,6 y 0,7 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,25 (1 H, dd, J = 5,1 y 0,7 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 28,3; 31,6; 32,7; 35,6; 38,1; 40,4; 44,1; 45,6; 59,4; 61,9; 123,5; 125,0; 126,3; 173,6. |

| Ej. nº | Diastereómero* | Bloque fundamental/ Procedimiento/ Rendimiento | LC-MS [M+H] ⁺ / R _t | Espectro de RMN |
|--------|----------------|--|---|---|
| 118 | 2 | Bloque fundamental nº 9/ Alquilación/ Desprotección/ Aminación reductora/ 3 etapas 39 % | m/z: [M+H] ⁺ = 362,3 (100 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 317,2 (28 %), R _t = 0,3 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,42-1,48 (2 H, m); 1,72-1,78 (2 H, m); 1,97-2,07 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,17 (2 H, s); 2,29 (3 H, s); 2,61-2,68 (1 H, m); 2,87 (2 H, t, J = 7,2 Hz); 3,17 (2 H, s); 3,40-3,44 (4 H, m); 6,84 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 29,5; 32,6; 32,8; 38,0; 45,9; 46,0; 59,3; 60,6; 123,5; 124,9; 126,3; 173,8. |
| 120 | 1 | Bloque fundamental nº 3/ Acilación/ 97 % | [M+H] ⁺ : m/z = 369,3, R _t = 2,9 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,29-1,40 (2 H, m); 1,56-1,92 (6 H, m); 1,94-2,08 (6 H, m); 2,16-2,42 (2 H, m); 3,54-3,84 (4 H, m); 7,02-7,10 (0,7 H, m); 7,24-7,54 (7,3 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,0; 30,9; 31,1; 31,4; 35,4; 37,9; 39,9; 42,7; 45,4; 47,1; 53,4; 56,9; 58,6; 60,8; 126,5; 126,7; 127,0; 127,6; 127,7; 129,3; 129,4; 139,2; 162,1 |
| 121 | 1 | Bloque fundamental nº 3/ Acilación/ 98 % | [M+H] ⁺ : m/z = 383,3, R _t = 3,0 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,28-1,39 (2 H, m); 1,50-1,90 (6 H, m); 2,02 (6 H, s); 2,12-2,42 (2 H, m); 2,50 (3 H, m); 3,54-3,82 (4 H, m); 6,70-6,75 (1 H, m); 7,23-7,43 (6 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 15,4; 30,0; 30,9; 31,2; 31,4; 35,5; 38,0; 39,9; 42,9; 45,5; 47,1; 56,7; 58,4; 60,7; 125,4; 126,2; 126,49; 126,65; 127,5; 127,6; 129,7; 130,0; 136,5; 144,7; 162,1. |
| 122 | 1 | Bloque fundamental nº 3/ Acilación/ 60 % | [M+H] ⁺ : m/z = 387,3, R _t = 2,9 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,29-1,40 (2 H, m); 1,55-1,77 (4 H, m); 1,78-1,96 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,12-2,50 (2 H, m); 3,44-3,84 (4 H, m); 6,46 (1 H, d, J = 2,6 Hz); 7,12-7,18 (1 H, m); 7,26-7,34 (3 H, m); 7,35-7,42 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,0; 30,8; 31,0; 35,2; 38,0; 43,0; 45,7; 46,8; 57,0; 58,1; 60,8; 108,2; 108,3; 126,7; 126,90; 126,94; 127,6; 127,7; 128,71; 128,73; 161,0; 167,2; 170,3. |
| 123 | 1 | Bloque fundamental nº 11/ Acilación/ 30 % | m/z: [M+H] ⁺ = 377,4 (100 %), R _t = 3,1 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,91 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,16-1,43 (10 H, m); 1,47-1,67 (4 H, m); 1,71 (1 H, t, J = 7,2 Hz); 1,78 (1 H, t, J = 7,1 Hz); 2,21 (3 H, s); 2,22 (3 H, s); 2,43 (3 H, s); 3,27 (1 H, s); 3,31 (1 H, s); 3,51-3,55 (2 H, m); 3,71 (1 H, s); 3,72 (1 H, s); 6,55 (1 H, m); 6,66 (1 H, d, J = 3,3 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 14,16; 14,18; 15,2; 23,7; 23,8; 26,1; 26,5; 28,0; 28,5; 30,2; 30,5; 30,8; 34,0; 36,3; 36,6; 37,3; 37,4; 40,4; 42,4; 44,6; 45,5; 56,6; 56,9; 58,4; 124,7; 125,8; 134,1; 139,0; 139,1; 168,6; 168,7. |
| 129 | 1 | Bloque fundamental nº 2/ 3 etapas análogas al Ej. nº 127/ 25 % | m/z: [M+H] ⁺ = 376,3 (82 %) [MH-NHMe ₂] ⁺ = 331,3 (100 %), R _t = 0,2 min. | RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,31-1,42 (2 H, m); 1,49 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 1,63-1,72 (2 H, m); 1,84 (3 H, s); 1,94 (2 H, br, s); 1,99-2,23 (2 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,35-2,42 (2 H, m); 2,44-2,54 (2 H, m); 2,56-2,66 (2 H, m); 2,66-2,76 (1 H, m); 3,64 (1 H, dd, J = 9,8 y 5,4 Hz); 3,79 (1 H, dd, J = 8,3 y 5,3 Hz); 4,05 (1 H, t, J = 9,0 Hz); 4,18 (1 H, t, J = 8,2 Hz); 6,84-6,87 (1 H, m); 7,01-7,07 (1 H, m); 7,23 (1 H, d, J = 4,9 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 18,59; 27,7; 29,7; 33,6; 34,2; 38,1; 41,0; 51,9; 53,7; 54,8; 60,0; 65,6; 123,4; 125,0; 126,2; 170,6. |

* 1 = polar, 2 = no polar, 3 = un diastereómero

Ejemplos adicionales

- Síntesis de sal de clorhidrato del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-

dimetil-propiónico (Ejemplo SC-1045)5 • **Etapa 1: cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propionitrilo**

Se añadió KOtBu (3,95 g, 35,28 mmol) a una suspensión de cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (3,2 g, 11,76 mmol) en DMSO (20 ml) a TA. Se añadió 3-cloro-2,2-dimetilpropanonitrilo (7,5 g, 47,04 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 16 h a 130 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (5 ml) y el producto orgánico se extrajo con acetato de etilo (2X20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice eluida con MeOH al 6 % en DCM para dar 1,75 g (42 %) de cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propionitrilo como un sólido marrón pálido.

10

15 • **Etapa 2: sal de clorhidrato del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propiónico**

Se añadió ácido clorhídrico 12 N (15 ml) a cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propionitrilo (1,75 g, 4,95 mmol) y la solución resultante se llevó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el residuo que se codestiló con tolueno. A continuación el residuo se lavó con acetona (2x8 ml), éter dietílico (20 ml), hexano (20 ml) para dar 1,8 g (97 %) de sal de clorhidrato del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propiónico como un sólido, que se purificó adicionalmente mediante trituración con acetona y éter dietílico para obtener compuesto puro como sal de clorhidrato del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propiónico como un sólido.

20

25 • **Síntesis de análogos**

Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga a la sal de clorhidrato del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propiónico:

30

Ejemplo SC-1043: Clorhidrato del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propiónico

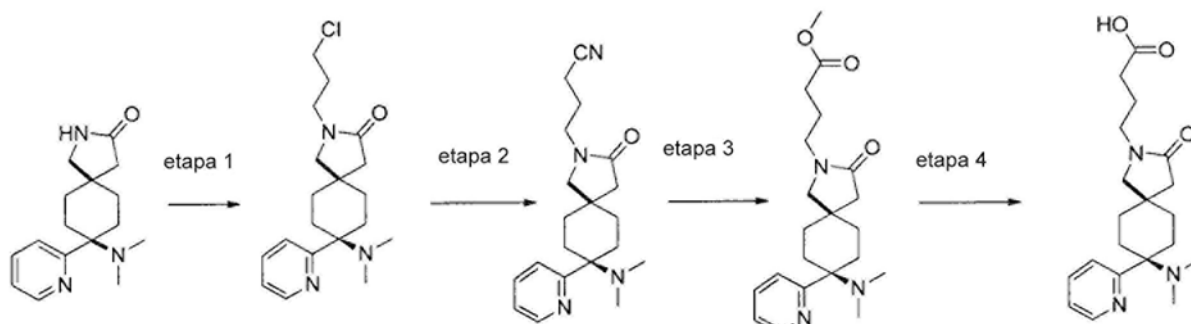
Ejemplo SC-1077: Ácido cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butírico

35 Ejemplo SC-1044: Clorhidrato del ácido cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butírico

• **Síntesis de análogos**

40 Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga a cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propionitrilo:

Ejemplo SC-1050: Éster metílico del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético.

45 • **clorhidrato del ácido 4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)butanoico (Ejemplo SC-1042)**

• *Etapa 1: cis-2-(3-cloropropil)-8-(dimetilamino)-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona*

Se añadió NaH al 60 % (87 mg, 3,66 mmol) a una suspensión de cis-8-(dimetilamino)-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (500 mg, 1,83 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C y se agitó durante 30 min a 50 °C. Se añadió una solución de 1-bromo-3-cloropropano (0,9 ml, 9,15 mmol) en THF (5 ml) a 50 °C y el total se agitó a continuación durante 18 h a 80 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (2X70 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló a presión reducida para dar producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice de resolución rápida (usando gel de sílice 100-200 malla y MeOH al 0-5 % en DCM como eluyente) para dar 0,5 g (79 %) de cis-2-(3-cloropropil)-8-(dimetilamino)-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona como un líquido amarillo pálido

• *Etapa 2: 4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)butanonitrilo*

Se añadieron NaCN (105 mg, 2,14 mmol) y NaI (214 mg, 1,43 mmol) a una suspensión de cis-2-(3-cloropropil)-8-(dimetilamino)-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (500 mg, 1,43 mmol) en DMSO (1 ml) a TA. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 90 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5X25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló a presión reducida para dar producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice de resolución rápida (usando gel de sílice 100-200 malla y MeOH al 0-5 % en DCM como eluyente) para dar 300 mg (62 %) de 4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)butanonitrilo como un líquido espeso amarillo pálido

• *Etapa 3: 4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)butanoato de metilo*

Se añadió HCl conc. (3 ml) a 4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)butanonitrilo (300 mg, 0,882 mmol), se agitó durante 6 h a 100 °C. Los volátiles se destilaron a presión reducida para dar producto en bruto, que se lavó sucesivamente con acetona (2x5 ml), éter (5 ml) y pentano (10 ml) para dar 310 mg (cuantitativos) de clorhidrato del ácido 4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)butanoico como un sólido higroscópico amarillo pálido en bruto (sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM R_f: 0,10) (*que tiene una buena cantidad de NH₄Cl contaminado en él*) que se disolvió en metanol (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de tionilo (0,41 g, 3,45 mmol), y el total se agitó a continuación durante 3 h a 80 °C. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. Los volátiles se evaporaron. El residuo se disolvió en solución sat de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con DCM (3x10 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (usando gel de sílice 100-200 malla y MeOH al 0-5 % en DCM como eluyente) para dar 0,2 g de 4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)butanoato de metilo (62 %) como un líquido marrón pálido.

• *Etapa 4: clorhidrato del ácido 4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)butanoico*

Se añadió 4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)butanoato de metilo (80 mg, 0,214 mmol) a HCl 6 N (3,0 ml) y el total se agitó a continuación durante 16 h a 100 °C. Los volátiles se destilaron a presión reducida para dar producto en bruto, que se lavó con acetona (5 ml), y se liofilizó durante 16 h para dar 50 mg (65 %) de clorhidrato del ácido 4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)butanoico como un sólido.

• **Síntesis de análogos**

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga a cis-2-(3-cloropropil)-8-(dimetilamino)-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona:

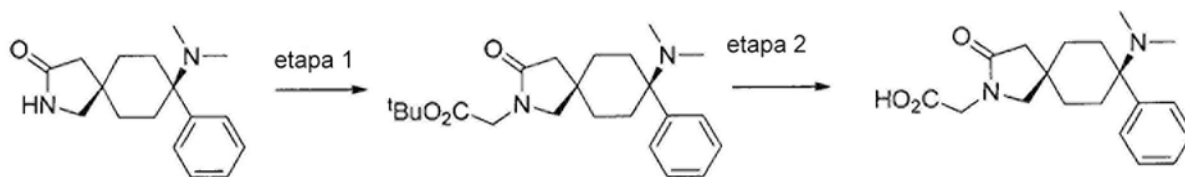
Ejemplo SC-1080: Éster terc-butílico del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético.

• **Síntesis de análogos**

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga a 4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)butanoato de metilo:

Ejemplo SC-1089: Éster metílico del ácido cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-butírico.

• **Síntesis de sal de clorhidrato del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético**



• *Etapa 1: éster terc-butílico del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético*

5 Se añadió NaH al 60 % (1,9 g, 47,7941 mmol) a una suspensión de cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (10 g, 36,7647 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C y se calentó la masa de reacción a 50 °C y se agitó durante 30 min a 50 °C. Se añadió una solución de bromoacetato de t-butilo (8,14 ml, 55,1470 mmol) en THF (10 ml) a la masa de reacción a 50 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 6 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante TLC. Se inactivó con solución saturada de NH₄Cl y el producto orgánico se extrajo con acetato de etilo (2x300 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se concentró al vacío para dar 12 g (en bruto) de éster terc-butílico del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético como un sólido marrón.

• *Etapa 2: sal de clorhidrato del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético*

15 Se añadió HCl 4 M en dioxano (72 ml) a éster terc-butílico del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético (12 g, 31,0462 mmol) en DCM (72 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La finalización de la reacción se supervisó mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el residuo que se codestiló con DCM. A continuación, el residuo se lavó con DCM (30 ml), éter dietílico (30 ml), acetona (30 ml) para dar 7,6 g (67 %) de sal de clorhidrato del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético como un sólido marrón.

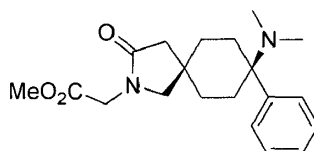
• **Síntesis de análogos**

25 Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga a la sal de clorhidrato del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético:
terc-butil-2-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)acetato

Ejemplo SC-1201: Ácido 2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético

30

• **Síntesis de éster metílico del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético (Ejemplo SC-1050)**



35

Se disolvió cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (0,1 g, 0,367 mmol) en THF (0,5 ml) y se trató con KOtBu (0,7 ml, 2 mol/l en THF) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió bromoacetato de metilo (168 mg, 1,10 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a ta. A continuación se añadió agua (2 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3x 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío.

40 Después de la purificación mediante cromatografía en sílice, se aisló éster metílico del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético (65 mg) como un sólido incoloro.

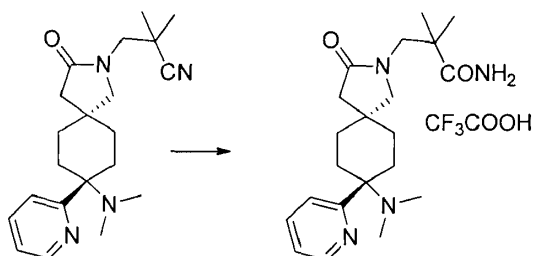
• **Síntesis de análogos**

45 Los siguientes compuestos ejemplares se han preparado de forma análoga a la sal de clorhidrato del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético:

| | |
|---------|--|
| SC-1049 | Éster terc-butílico del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-carbámico |
| SC-1051 | Éster terc-butílico del ácido cis-4-[2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico |
| SC-1052 | Éster terc-butílico del ácido cis-4-[2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-etil]-1,1-dioxo-tiano-4-carboxílico |
| SC-1053 | Éster metílico del ácido cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butírico |

| | |
|---------|--|
| SC-1054 | cis-8-Dimetilamino-8-fenil-2-(piridin-2-il-metil)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1055 | cis-8-Dimetilamino-8-fenil-2-(piridin-3-il-metil)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |

• **Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de trans-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (Ejemplo SC-1101)**



5

Se añadió H₂O₂ acuosa al 30 % (0,12 ml, 1,10 mmol) a una suspensión de 3-(trans-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (130 mg, 0,367 mmol) e hidróxido sódico (22 mg, 0,55 mmol) en DMSO a 10-15 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h.

10 La mezcla de reacción se neutralizó (pH~7) con TFA al 10 % en DCM a TA y la mezcla resultante se concentró al vacío a menos de 40 °C para dar el compuesto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para dar 100 mg de trans-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propionamida como una sal de TFA.

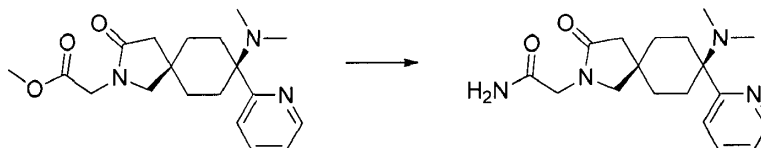
15 • **Síntesis de análogos**

Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga a 2,2,2-trifluoroacetato de trans-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propionamida

| | |
|---------|---|
| SC-1091 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida |
| SC-1092 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-butiramida |
| SC-1093 | Amida del ácido cis-1-[(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-metil]-ciclobutano-1-carboxílico |
| SC-1094 | 2,2,2-Trifluoroacetato de cis-4-[8-dimetilamino-8-(3-metoxi-propil)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decan-2-il]-butiramida |
| SC-1095 | 2,2,2-Trifluoroacetato de cis-3-[8-dimetilamino-8-(3-metoxi-propil)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decan-2-il]-2,2-dimetil-propionamida |
| SC-1096 | 2,2,2-Trifluoroacetato de cis-4-[8-dimetilamino-8-(3-metoxi-propil)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decan-2-il]-2,2-dimetil-butiramida |
| SC-1097 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-pirazin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propionamida |
| SC-1098 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-pirazin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida |
| SC-1099 | 2,2,2-Trifluoroacetato de cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propionamida |
| SC-1100 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida |

20

• **Síntesis de cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida (SC-1011)**



25 Se añadió amoniaco 7 M en metanol (5,0 ml) a una solución de 2-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)acetato de metilo (100 mg, 0,289 mol) en metanol (3,0 ml) a 0 °C y a continuación se agitó durante 16 h a TA en un tubo sellado. Los volátiles se destilaron a presión reducida para dar producto en bruto, que se purificó añadiendo 0,5 ml de DCM, se calentó y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 4 ml de n-pentano, se agitó, se filtró y se secó para dar 0,07 g (73 %) de cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida como un sólido.

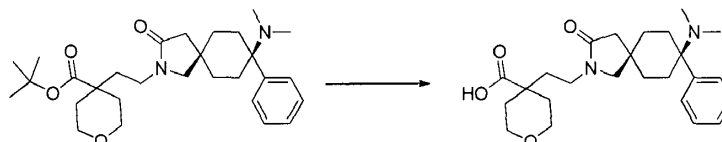
30 • **Síntesis de análogos**

Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga a cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida

| | |
|---------|---|
| SC-1006 | cis-2-[8-Dimetilamino-8-(3-metoxi-propil)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decan-2-il]-acetamida |
| SC-1007 | cis-3-[8-Dimetilamino-8-(3-metoxi-propil)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decan-2-il]-propionamida |
| SC-1008 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-pirazin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida |
| SC-1009 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-pirazin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida |
| SC-1010 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-pirazin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-butiramida |
| SC-1012 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida |
| SC-1013 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-butiramida |

• **Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato del ácido cis-4-[2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (Ejemplo SC-1194)**

5



Se disuelve éster terc-butílico del ácido cis-4-[2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (200 mg, 0,4 mmol) en ácido trifluoroacético (1,6 ml) y se agitó a 40 °C durante 10 min.

10 Todos los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico para obtener 2,2,2-trifluoroacetato del ácido cis-4-[2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico como un sólido blanco (220 mg, 98 %).

• **Síntesis de análogos**

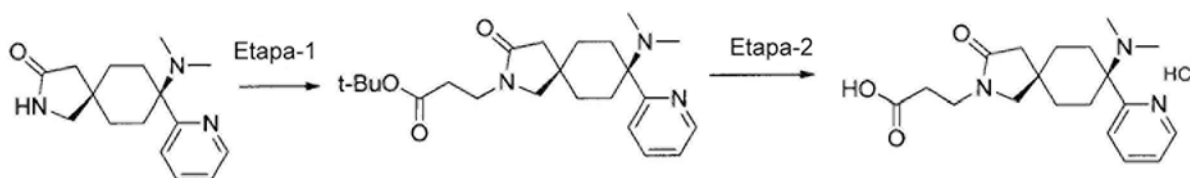
15

Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga a 2,2,2-trifluoroacetato del ácido cis-4-[2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico.

Ejemplo SC- 2,2,2-Trifluoroacetato del ácido cis-4-[2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-etil]-1195
1,1-dioxo-tiano-4-carboxílico.

• **Síntesis de clorhidrato del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionico (Ejemplo SC-1047)**

20



• **Etapa 1: terc-butil-3-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)propanoato**

25

Se añadió NaH (60 % en aceite mineral; 58 mg, 1,46 mmol) a una suspensión de (5s,8s)-8-(dimetilamino)-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (400 mg, 1,46 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C y a continuación se agitó durante 30 min a TA. Se añadió una solución de acrilato de t-butilo (0,21 ml, 1,46 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C durante un periodo de 1 h. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (3X25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló a presión reducida para dar producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar 350 mg (60 %) de 3-((5s,8s)-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propanoato de terc-butilo como un sólido.

35 • **Etapa 2: clorhidrato del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionico**

Se añadió HCl 4 M en dioxano (3,0 ml) a terc-butil-3-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propanoato (100 mg, 0,24 mmol) a 0 °C y el total se agitó a continuación durante 16 h a TA. Los volátiles se destilaron a presión reducida para dar producto en bruto, que se lavó sucesivamente con acetona (2 ml), éter (5 ml) y pentano (10 ml) para dar 55 mg (57 %) de clorhidrato del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionico como un sólido.

• **Síntesis de análogos**

45 Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga al clorhidrato del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionico

Ejemplo SC-1046: Clorhidrato del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético
 Ejemplo SC-1048: Clorhidrato del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético
 Ejemplo SC-1201: Ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético.

5

• **Síntesis de análogos**

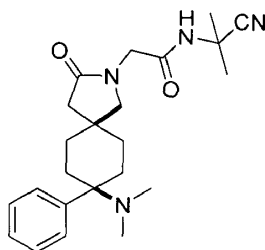
Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga a terc-butil-3-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)propanoato:

10

Ejemplo SC-1078: Éster metílico del ácido 2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético
 Ejemplo SC-1079: Éster metílico del ácido 3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionico
 Ejemplo SC-1081: éster terc-butílico del ácido 3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionico

15

N-(2-cianopropan-2-il)-2-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)acetamida (Ejemplo SC-1115)



20

Se añadió una solución de anhídrido propilfosfónico al 50 % (T3P) en DMF (0,86 ml, 1,3623 mmol) a una suspensión de clorhidrato del ácido 2-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)acético (250 mg, 0,68 mmol), 2-amino-2-metilpropanonitrilo (0,069 ml, 0,74 mmol) y diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,72 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, el producto orgánico se extrajo con acetato de etilo (3X25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida para dar el compuesto en bruto. Purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 malla) usando metanol al 10 % en DCM como eluyente para dar 168 mg del compuesto que se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa usando metanol al 5 % en DCM como fase móvil para dar 120 mg (44 %) de N-(2-cianopropan-2-il)-2-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4, 5]decan-2-il) acetamida como un sólido.

25

30

Síntesis de análogos:

Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga al Ejemplo SC-1115:

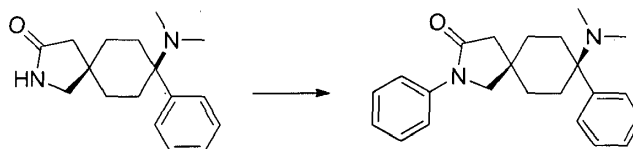
35

| | |
|----------------|--|
| SC-1110 | cis-N-(3-Ciano-propil)-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida |
| SC-1111 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-metil-butiramida |
| SC-1112 | cis-8-Dimetilamino-2-[4-(4-metilsulfonyl-piperazin-1-il)-4-oxo-butyl]-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1113 | cis-8-Dimetilamino-2-[4-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-4-oxo-butyl]-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1114 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-acetamida |
| SC-1115 | cis-N-(1-Ciano-1-metil-etil)-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida |
| SC-1116 | cis-N-(2-Ciano-2-metil-propil)-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida |
| SC-1117 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-acetamida |
| SC-1118 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(piridin-4-il-metil)-acetamida |
| SC-1119 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(pyrimidin-4-il-metil)-acetamida |
| SC-1120 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(pirimidin-5-il-metil)-acetamida |
| SC-1123 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-metilsulfonyl-etil)- |

| | |
|---------|--|
| | acetamida |
| SC-1124 | cis-8-Dimetilamino-2-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-2-oxo-etil]-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1125 | cis-2-[[2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetil]amino]-N, N-dimetil-acetamida |
| SC-1126 | cis-2-[[2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetil]amino]-acetamida |
| SC-1127 | cis-2-[[2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetil]amino]-N-metil-acetamida |
| SC-1128 | cis-2-[[2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetil]amino]-N,2-dimetil-propionamida |
| SC-1129 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-[(dimetil-carbamoil)-metil]-N-metil-acetamida |
| SC-1130 | cis-N-(Carbamoil-metil)-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-metil-acetamida |
| SC-1131 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-metil-N-(metilcarbamoil-metil)-acetamida |
| SC-1132 | cis-2-[[2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetil]-metil-amino]-N,2-dimetil-propionamida |
| SC-1133 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-idroxi-etil)-2,2-dimetil-propionamida |
| SC-1134 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-metoksi-etil)-2,2-dimetil-propionamida |
| SC-1135 | cis-8-Dimetilamino-2-[3-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-2,2-dimetil-3-oxopropil]-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1136 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N,2,2-trimetil-propionamida |
| SC-1137 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-fenil-butiramida |
| SC-1138 | cis-N-Bencil-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida |
| SC-1139 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(piridin-4-il-metil)-butiramida |
| SC-1140 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-[(2-metil-pirimidin-4-il)-metil]-butiramida |
| SC-1141 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-metoksi-etil)-2,2-dimetil-butiramida |
| SC-1142 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-idroxi-2-metil-propil)-2,2-dimetil-butiramida |
| SC-1145 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N,2,2-trimetil-butiramida |
| SC-1146 | cis-N-(Ciano-metil)-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida |
| SC-1147 | cis-N-(2-Cianoetil)-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida |
| SC-1148 | cis-N-(Carbamoil-metil)-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida |
| SC-1149 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(metilcarbamoil-metil)-butiramida |
| SC-1150 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-[(dimetil-carbamoil)-metil]-2,2-dimetil-butiramida |
| SC-1151 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-butiramida |
| SC-1152 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(1,1-dioxo-tian-4-il)-2,2-dimetil-butiramida |
| SC-1153 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-[(1,1-dioxo-tian-4-il)-metil]-2,2-dimetil-butiramida |
| SC-1154 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-metil-propionamida |
| SC-1179 | cis-8-Dimetilamino-2-[2,2-dimetil-3-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1180 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(1,1-dioxo-tian-4-il)-acetamida |
| SC-1181 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-propionamida |
| SC-1182 | cis-8-Dimetilamino-2-[2,2-dimetil-3-oxo-3-(3-oxo-piperazin-1-il)-propil]-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1183 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-[(1,1-dioxo-tian-4-il)- |

| | |
|---------|--|
| | metil]-acetamida |
| SC-1184 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(2-pirimidin-5-il-etil)-propionamida |
| SC-1185 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-butiramida |
| SC-1186 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(3-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-butiramida |
| SC-1187 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2,2-dimetil-butiramida |
| SC-1189 | cis-8-Dimetilamino-2-[4-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-3,3-dimetil-4-oxobutil]-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1190 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(5-metoxi-pirazin-2-il)-acetamida |
| SC-1155 | cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2-piridin-2-il-etanona |
| SC-1156 | cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2-piridin-3-il-etanona |
| SC-1157 | cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2-piridin-4-il-etanona |
| SC-1158 | cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-piridin-2-il-propan-1-ona |
| SC-1159 | cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-piridin-3-il-propan-1-ona |
| SC-1160 | cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-piridin-4-il-propan-1-ona |
| SC-1161 | cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-4-piridin-2-il-butan-1-ona |
| SC-1162 | cis-N-[3-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-oxo-propil]-acetamida |
| SC-1163 | cis-N-[2-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2-oxo-etil]-acetamida |
| SC-1164 | cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-fenil-propan-1-ona |
| SC-1165 | cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-(2-metoxifenil)-propan-1-ona |
| SC-1166 | cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-(3-metoxifenil)-propan-1-ona |
| SC-1167 | cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-propan-1-ona |
| SC-1168 | cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-4-piridin-4-il-butan-1-ona |
| SC-1169 | cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-4-piridin-3-il-butan-1-ona |
| SC-1191 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(3-hidroxi-3-metil-butil)-acetamida |
| SC-1192 | cis-N-[3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-2-isoxazol-3-il-acetamida |
| SC-1193 | Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-4-metil-isoxazol-5-carboxílico |
| SC-1170 | Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-piridin-2-carboxílico |
| SC-1171 | Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-piridin-3-carboxílico |
| SC-1172 | Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-piridin-4-carboxílico |
| SC-1173 | Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-pirimidin-5-carboxílico |
| SC-1174 | Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-5-metil-oxazol-4-carboxílico |
| SC-1175 | Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-pirimidin-4-carboxílico |
| SC-1176 | Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-3-metil-pirazin-2-carboxílico |
| SC-1177 | Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-3-metil-isoxazol-5-carboxílico |
| SC-1178 | cis-N-[3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-benzamida |
| SC-1198 | cis-N-Butil-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida |
| SC-1199 | cis-N-(Ciclopropil-metil)-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida |
| SC-1200 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-propil-acetamida |

Cis-8-Dimetilamino-2,8-difenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (Ejemplo SC-1070)



Se suspendieron cis-8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (60 mg, 0,22 mmol), K₃PO₄ (187 mg, 0,88 mmol), CuI (21 mg, 0,11 mmol) y yodobenceno (0,098 ml, 0,88 mmol) en N,N'-dimetil etilendiamina (0,42 ml) y se calentaron en una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con DCM (3x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se secaron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para dar cis-8-dimetilamino-2,8-difenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (21 mg) como un sólido blanco.

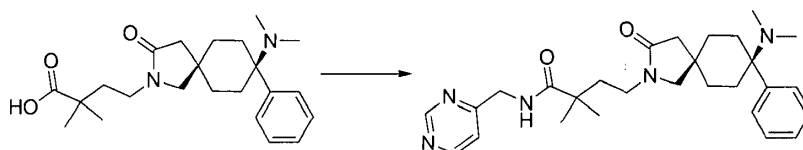
Síntesis de análogos:

10 Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga al Ejemplo SC-1070:

| | |
|----------------|--|
| SC-1056 | trans-8-Dimetilamino-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1057 | trans-8-Dimetilamino-2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1058 | trans-8-Dimetilamino-2-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1059 | trans-8-Dimetilamino-2-(3-metoxi-piridin-2-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1060 | trans-8-Dimetilamino-2-(5-metoxi-pirazin-2-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1061 | trans-8-Dimetilamino-2-(5-metil-pirazin-2-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1062 | trans-8-Dimetilamino-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1063 | trans-8-Dimetilamino-8-fenil-2-pirazin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1064 | trans-8-Dimetilamino-8-fenil-2-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1065 | cis-5-Cloro-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-benzonitrilo |
| SC-1066 | cis-8-Dimetilamino-2-(6-metil-piridazin-3-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1067 | cis-8-Dimetilamino-8-fenil-2-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1068 | cis-2-([2,1,3]Benzothiadiazol-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1069 | trans-8-Dimetilamino-2,8-difenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1071 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-benzonitrilo |
| SC-1072 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-benzonitrilo |
| SC-1073 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-benzonitrilo |
| SC-1074 | Éster metílico del ácido cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-benzoico |
| SC-1075 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-5-metil-benzonitrilo |

Síntesis de cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(pirimidin-4-il-metil)-butiramida (Ejemplo SC-1030)

15



A una solución agitada de clorhidrato del ácido 4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetilbutanoico (300 mg, 0,71 mmol) en THF (10 ml), se le añadieron diisopropiletilamina (490 mg, 3,80 mmol) y HATU (541 mg, 1,43 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 min y a continuación se añadió pirimidin-4-il-metanamina (114 mg, 1,045 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con metanol al 10 % en DCM (3X25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto en bruto. Purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 malla) usando metanol al 10 % en DCM con restos de amoníaco como eluyente para dar 160 mg del compuesto que se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa usando metanol al 5 % en DCM como fase móvil para dar 110 mg (33 %) de cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(pirimidin-4-il-metil)-butiramida como un sólido.

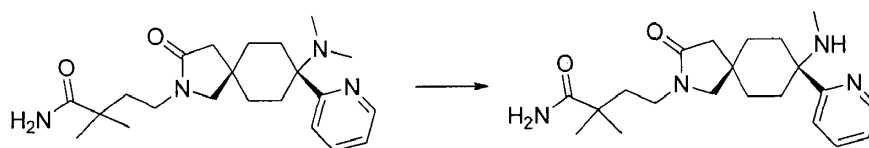
30 Síntesis de análogos:

Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga al Ejemplo SC-1030:

| | |
|----------------|--|
| SC-1014 | cis-N-Bencil-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)- |
|----------------|--|

| | |
|---------|--|
| | acetamida |
| SC-1015 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-metoxi-etil)-acetamida |
| SC-1016 | cis-N-(2-Cianoetil)-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida |
| SC-1017 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(3-metoxi-propil)-propionamida |
| SC-1018 | cis-N-(Ciano-metil)-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida |
| SC-1019 | cis-N-(2-Cianoetil)-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida |
| SC-1020 | cis-N-(Ciano-metil)-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida |
| SC-1021 | cis-N-(3-Ciano-propil)-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida |
| SC-1022 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida |
| SC-1023 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-fenil-etil)-propionamida |
| SC-1024 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-metoxi-etil)-propionamida |
| SC-1025 | cis-N-Bencil-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida |
| SC-1026 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(3-metoxi-propil)-acetamida |
| SC-1027 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-fenil-etil)-acetamida |
| SC-1028 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-piridin-3-il-propionamida |
| SC-1029 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-piridin-4-il-butiramida |
| SC-1031 | cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(pirimidin-5-il-metil)-butiramida |
| SC-1038 | cis-N-(1-Ciano-ciclopropil)-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida |
| SC-1039 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(1,1-dioxo-tian-4-il)-2,2-dimetil-propionamida |
| SC-1040 | cis-8-Dimetilamino-2-[3-[2-(hidroximetil)-morfolin-4-il]-2,2-dimetil-3-oxo-propil]-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona |
| SC-1033 | cis-3-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-oxo-propionamida |
| SC-1034 | cis-3-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-propionamida |
| SC-1032 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida |
| SC-1041 | cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida |
| SC-1035 | cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida |
| SC-1036 | Amida del ácido cis-4-[2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico |
| SC-1037 | Amida del ácido cis-4-[2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-etil]-1,1-dioxo-tiano-4-carboxílico |

Síntesis de cis-2,2-dimetil-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-butiramida (Ejemplo SC-1087)



5

Se añadió N-yodo succinimida (174 mg, 0,51 mmol) a una suspensión de 4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetilbutanamida (200 mg, 0,51 mmol) en una mezcla de acetonitrilo y THF (1:1 v/v, 10 ml) a TA y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se basificó con una solución de NaOH 2 N a pH~10 y el producto orgánico se extrajo con DCM (10 ml x 3). Los extractos orgánicos

combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se concentró al vacío para obtener el residuo que se agitó vigorosamente con una mezcla de solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (5 ml) y DCM (10 ml) a TA durante 10 min. La mezcla de reacción se basificó con solución de NaOH 5 N a pH~10 y se extrajo con DCM (10 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se concentró al vacío para obtener el producto en bruto que se purificó mediante TLC preparativa usando metanol al 5 % en DCM con restos de gotas de amoniaco como fase móvil para obtener el compuesto. Esto se lavó con éter dietílico (3 ml) para dar 109 mg (56 %) de cis-2,2-dimetil-4-(8-metilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-butiramida como un sólido

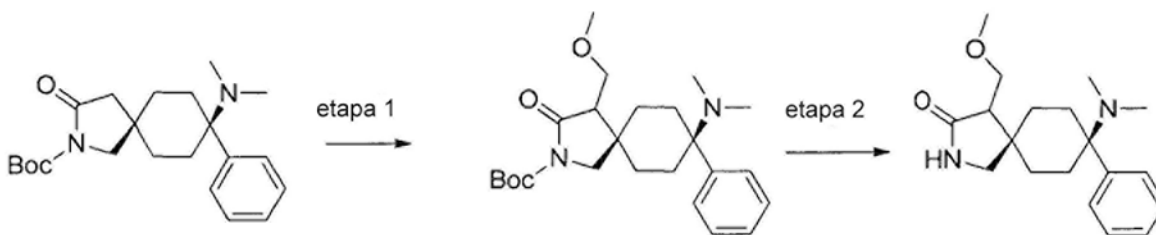
Síntesis de análogos:

Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga a Ejemplo SC-1087:

10

| | |
|----------------|--|
| SC-1083 | cis-2-(8-Metilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida |
| SC-1084 | cis-3-(8-Metilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida |
| SC-1085 | 2,2,2-Trifluoroacetato de cis-4-(8-metilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-butiramida |
| SC-1086 | 2,2,2-Trifluoroacetato de cis-2,2-dimetil-3-(8-metilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida |
| SC-1088 | trans-2,2-Dimetil-3-(8-metilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida |
| SC-1082 | cis-2,2-Dimetil-3-(8-metilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida |

Síntesis de bloque fundamental: cis-8-dimetilamino-4-(metoximetil)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (BB-16 y BB-17)



15

Etapa 1: 8-(dimetilamino)-4-(metoximetil)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de cis-terc-butilo

A una solución agitada del compuesto 8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de cis-terc-butilo (1,4 g, 3,76 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C en atmósfera de argón se le añadió LHMDs (1 M en THF) (5,5 ml, 5,64 mmol), se agitó durante 15 min y a continuación se añadió éter bromometil metílico (0,37 ml, 4,5 mmol), se agitó durante otra 1,5 h a -78 °C. La MR se inactivó con NH₄Cl sat., se extrajo con DCM (2X20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto en bruto 8-(dimetilamino)-4-(metoximetil)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de cis-terc-butilo (1,40 g, en bruto)

25 como un sólido blanquecino.

Etapa 2: cis-8-dimetilamino-4-(metoximetil)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona

A una solución agitada del compuesto 8-(dimetilamino)-4-(metoximetil)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de cis-terc-butilo (1,4 g, 3,36 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió TFA (1,4 ml) a TA y se agitó durante 1 h. La MR se evaporó y se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con solución sat. de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra) usando MeOH al 2 % en DCM para obtener el compuesto cis-8-dimetilamino-4-(metoximetil)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (1,0 g, ~94 %) como un sólido blanco

35 **Resolución quiral de cis-8-dimetilamino-4-(metoximetil)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona**

Se sometió cis-rac 8-dimetilamino-4-(metoximetil)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona a SFC quiral preparativa (columna Chiralcel-OX-H, co-disolvente iPrOH + isopropilamina al 0,5 %) para dar cis-enantiómero 1 (**BB-16**) y cis-enantiómero 2 (**BB-17**)

40

Cis-enantiómero 1 (**BB-16**) - SFC analítica: Chiralcel OX-H (250x4,6 mm 5 μ), 4 g/min, TA, iPrOH al 40 % (+ isopropilamina al 0,5 %), Tiempo de retención 1,82; ee >95 %

45 Cis-enantiómero 2 (**BB-17**) - SFC analítica: Chiralcel OX-H (250x4,6 mm 5 μ), 4 g/min, TA, iPrOH al 40 % (+ isopropilamina al 0,5 %), Tiempo de retención 3,13; ee >95 %

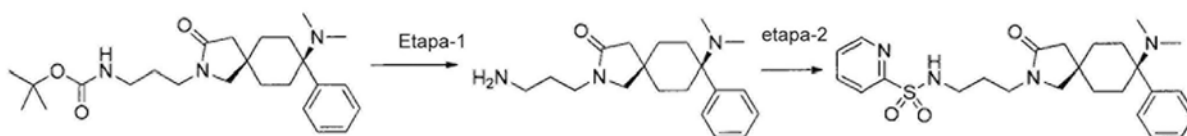
Síntesis de análogos:

Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga a 8-(dimetilamino)-4-(metoximetil)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de cis-terc-butilo:

Ejemplo SC-1104: Éster terc-butílico del ácido cis-4-bencil-8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico.

5

Síntesis de amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-piridin-2-sulfónico (Ejemplo SC-1109)



10

Etapa 1: cis-8-dimetilamino-4-(metoximetil)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona

Se disuelve (3-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)propil)carbamato de terc-butilo (1 g, 0,43 mmol) en DCM (15 ml) y se añade TFA (2,5 ml, 32 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de agitar durante 2 h, se añade DCM (50 ml) y NaOH 1 M hasta que se alcanza un pH de 9. A continuación la capa orgánica se separa y se lava con NaHCO₃ 1 M (3x 50 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra al vacío para dar cis-8-dimetilamino-4-(metoximetil)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (0.6 g) como un aceite incoloro

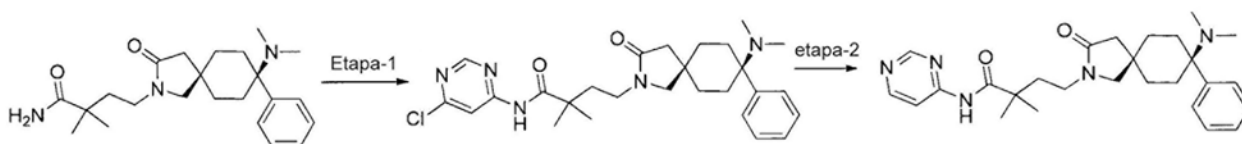
Etapa 2: cis-8-Dimetilamino-4-(metoximetil)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona

20

Se disuelve cis-8-dimetilamino-4-(metoximetil)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (50 mg, 0,15 mmol) en THF (1 ml) y se añaden posteriormente N-etil-diisopropil-amina (0,05 ml, 0,3 mmol) y 2-piridil-sulfonilcloruro. La mezcla de reacción se agita a TA durante 24 h, y a continuación se diluye con agua. La fase orgánica se separa, se seca y se concentra al vacío para obtener el producto de reacción en bruto. El producto de reacción en bruto se purifica mediante cromatografía en columna para dar cis-8-dimetilamino-4-(metoximetil)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (0,04 g) como un aceite incoloro.

Síntesis de cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-pirimidin-4-il-butiramida (Ejemplo SC-1005)

30



Etapa 1: N-(6-cloropirimidin-4-il)-4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetilbutanamida

35

Una suspensión de 4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetilbutanamida (400 mg, 1,03 mmol), 4,6-dicloropirimidina (154 mg, 1,03 mmol), carbonato de cesio (508 mg, 1,55 mmol), Xantphos (30 mg, 0,051 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con argón durante 10 min. A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0,051 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante 10h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto en bruto que se repartió entre agua (20 ml) y MeOH al 5 % en DCM (40 ml). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para obtener producto impuro que se purificó mediante TLC preparativa usando metanol al 5 % en DCM como fase móvil para obtener 120 mg (23 %) de N-(6-cloropirimidin-4-il)-4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetilbutanamida como un sólido

45

Etapa 2: cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-pirimidin-4-il-butiramida

Se añadió Pd-C al 10 % (50 mg) a una solución de N-(6-cloropirimidin-4-il)-4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetilbutanamida (120 mg, 0,24 mmol) en metanol a TA y la mezcla de reacción se hidrogenó a presión en un globo a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto en bruto. La purificación mediante TLC preparativa usando metanol al 5 % en DCM como fase móvil produjo 64 mg (57 %) de cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-pirimidin-4-il-butiramida como un sólido.

55 **Síntesis de análogos:**

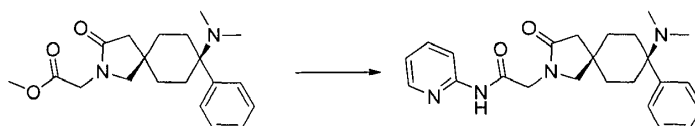
Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga a cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-pirimidin-4-il-butiramida:

SC-1102 cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-butiramida

SC-1103 cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-butiramida

5

Síntesis de cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-piridin-2-il-acetamida (Ejemplo SC-1001)



10

Se disuelve 2-aminopiridina (0,02 g, 0,2 mmol) en tolueno (1,5 ml) y se añade una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (0,22 ml, 0,4 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, se añade 2-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)acetato de metilo (50 mg, 0,15 mmol). La reacción se calienta a 110 °C durante 1 h y a continuación NaOH 1 M (se añaden 5 ml tras enfriar a 0 °C. La capa acuosa se extrae con DCM (3x 20 ml), las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. La purificación mediante cromatografía en sílice produjo cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-piridin-2-il-acetamida (23 mg) como un sólido blanco.

15

Síntesis de análogos:

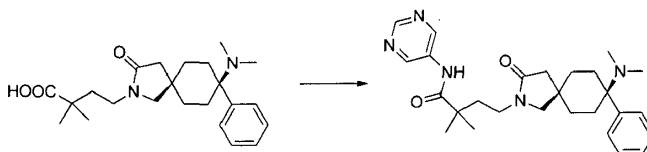
20

Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga a cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-piridin-2-il-acetamida:

Ejemplo SC-1002 cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-piridin-3-il-acetamida.

Síntesis de cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-pirimidin-5-il-butiramida (Ejemplo SC-1004)

25



Se añadió EDC.HCl (272 mg, 1,425 mmol) a una suspensión de clorhidrato del ácido 4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetilbutanoico (300 mg, 0,71 mmol), pirimidin-5-amina (135 mg, 1,425 mmol) y piridina (281 mg, 3,56 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una cantidad mínima de agua, el producto orgánico se extrajo con MeOH al 10 %:DCM (3X25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida para dar el compuesto en bruto. Purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 malla) usando metanol al 6 % en DCM con restos de amoniaco como eluyente para dar 150 mg del compuesto que se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa usando metanol al 5 % en DCM con restos de amoniaco como fase móvil para obtener el compuesto. Este se lavó adicionalmente con n-pentano (10 ml) para dar 100 mg (30 %) de cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-pirimidin-5-il-butiramida como un sólido blanquecino.

35

40

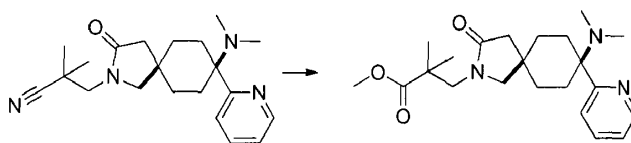
Síntesis de análogos:

Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga a cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-pirimidin-5-il-butiramida:

Ejemplo SC-1003: cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-[(1,1-dioxo-tian-4-il)-metil]-butiramida

45

Síntesis de éster metílico del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro [4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propiónico (SC-1090)



Se añadió HCl 12 N (2ml) a 3-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (150 mg, 0,423 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 100 °C. La mezcla de
5 reacción se evaporó a presión reducida para dar producto en bruto, que se lavó sucesivamente con acetona (2x5 ml), éter (5 ml) y pentano (10 ml) para dar 150 mg (en bruto) de clorhidrato del ácido 3-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetilpropanoico como un sólido higroscópico amarillo pálido (sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM R_f: 0,10) que se disolvió en metanol (5 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución se le añadió cloruro de tionilo (0,229 g, 1,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 80 °C. La finalización de la
10 reacción se supervisó mediante TLC. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió solución saturada de NaHCO₃ (5 ml) y el producto orgánico se extrajo con DCM (3x10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep., el producto se eluyó con MeOH al 5 % en DCM para dar 0,1g de éster metílico del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propiónico (64 %) como un sólido
15 blanquecino.

Síntesis de ácido cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butírico (Ejemplo SC-1077)



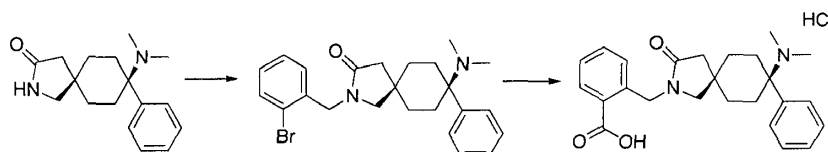
20 Se disuelve metil-4-(cis-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butanoato (40 mg, 0,1 mmol) en una mezcla de THF (1,9 ml) y agua (0,5 ml); a continuación se añade hidróxido de litio (5 mg, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche. La mezcla de reacción se neutraliza con NH₄Cl sat., a pH=7 y el disolvente se retira. El residuo se extrae con DCM (3x 5 ml) para dar ácido cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butírico como un sólido blanco.
25

Síntesis de análogos:

Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga al ácido cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butírico:
30

Ejemplo SC-1076 Ácido cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-butírico.

Síntesis de clorhidrato del ácido cis-2-[(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-metil]-benzoico (Ejemplo SC-1107)



35

Etapa 1: cis-2-(2-bromobencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona

Se añadió cis-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (200 mg, 0,74 mmol) a una suspensión de
40 hidróxido sódico en polvo (120 mg, 3 mmol) en dmsó anhidro (5 ml). Después de agitar durante 10 min, se añadió 2-bromo-bencilbromuro (220 mg, 0,88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 3 d a TA, a continuación se añadió bencilbromuro (220 mg, 0,88 mmol) de nuevo y se agitó durante 2 d adicionales. A continuación se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna para dar cis-2-(2-bromobencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (166 mg) como un aceite incoloro.
45

Etapa 2: clorhidrato del ácido cis-2-[(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-metil]-benzoico

Una mezcla de cis-2-(2-bromobencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (74 mg, 0,16 mmol),
50 molibdeno hexacarbonilo (11 mg, 0,04 mmol), Na₂CO₃ (26 mg, 0,24 mmol) y trans-bis(acetato)-bis[o-(di-otolilfosfino)bencil]dipaladio (II) (4 mg, 0,0036 mmol) en agua (1,5 ml) se calentó a 170 °C durante 10 min en un

microondas. La mezcla de reacción se retiró por filtración; el filtrado se acidificó a pH = 5 con HCl 0,1 M y a continuación se extrajo posteriormente con DCM (3x3 ml), DCM/iPrOH (9/1, 3x3 ml) y DCM/iPrOH (4:1, 3x3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto (10 mg).

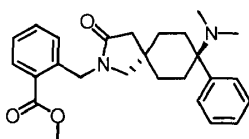
5

El producto en bruto (48 mg) se disolvió en iPrOH (200 µl) y se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 ml). Después de la adición de dietiléter (5 ml), precipitó clorhidrato del ácido cis-2-[(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-metil]-benzoico y se aisló después de filtración como un sólido blanco.

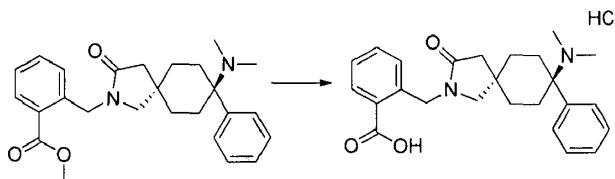
10 Síntesis de análogos:

Los siguientes compuestos se han preparado de forma análoga a cis-2-(2-bromobencil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona:

15 • 2-((trans-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)metil)benzoato de metilo (Ejemplo SC-1202)



20 Síntesis de clorhidrato del ácido trans-2-[(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-metil]-benzoico (Ejemplo SC-1108)



Se disolvió 2-((trans-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)metil)benzoato de metilo (91 mg, 0,22 mmol) en iPrOH (3 ml) y se trató con NaOH 1 M (500 µl) durante 3 días a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua (500 µl) y HCl ac. 2 M (500 µl). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en etanol. Después de la filtración a partir de material insoluble, la capa de etanol se concentró al vacío para dar clorhidrato del ácido trans-2-[(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-metil]-benzoico (94 mg) como un sólido blanco.

30

Todos los compuestos en la tabla a continuación se prepararon como se ha descrito anteriormente dentro de esta solicitud o de forma análoga a ejemplos descritos anteriormente dentro de esta solicitud. La síntesis de bloques fundamentales de compuestos se ha descrito anteriormente dentro de esta solicitud o puede realizarse de forma análoga a los procedimientos descritos en el presente documento o mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia. Los picos de MS m/z [M+H]⁺ encontrados son conformes a la fórmula molecular para cada ejemplo.

35

| Ej. nº | MS m/z [M+H] ⁺ |
|---------|------------------------------|
| SC-1001 | 407,5 |
| SC-1002 | 407,5 |
| SC-1003 | 504,7 |
| SC-1004 | 464,6 |
| SC-1005 | 464,6 |
| SC-1006 | 326,5 |
| SC-1007 | 340,5 |
| SC-1008 | 332,4 |
| SC-1009 | 346,4 |
| SC-1010 | 360,5 |
| SC-1011 | 331,4 |
| SC-1012 | 345,5 |
| SC-1013 | 359,5 |
| SC-1014 | 420,6 |
| SC-1015 | 388,5 |
| SC-1016 | 383,5 |
| SC-1017 | 416,6 |
| SC-1018 | 369,5 |
| SC-1019 | 397,5 |
| SC-1020 | 383,5 |
| SC-1021 | 411,6 |
| SC-1022 | 421,6 |
| SC-1023 | 448,6 |
| SC-1024 | 402,6 |
| SC-1025 | 434,6 |
| SC-1026 | 402,6 |

| | |
|---------|-------|
| SC-1027 | 434,6 |
| SC-1028 | 421,6 |
| SC-1029 | 463,6 |
| SC-1030 | 478,7 |
| SC-1031 | 478,7 |
| SC-1032 | 408,5 |
| SC-1033 | 344,5 |
| SC-1034 | 372,5 |
| SC-1035 | 330,4 |
| SC-1036 | 428,6 |
| SC-1037 | 476,7 |
| SC-1038 | 451,6 |
| SC-1039 | 504,7 |
| SC-1040 | 472,6 |
| SC-1041 | 344,5 |
| SC-1042 | 396,9 |
| SC-1043 | 411,0 |
| SC-1044 | 424,0 |
| SC-1045 | 373,5 |
| SC-1046 | 368,9 |
| SC-1047 | 382,9 |
| SC-1048 | 367,9 |
| SC-1049 | 430,6 |
| SC-1050 | 345,5 |
| SC-1051 | 485,7 |
| SC-1052 | 533,7 |

| | |
|---------|-------|
| SC-1053 | 401,6 |
| SC-1054 | 364,5 |
| SC-1055 | 364,5 |
| SC-1056 | 380,5 |
| SC-1057 | 381,5 |
| SC-1058 | 381,5 |
| SC-1059 | 380,5 |
| SC-1060 | 381,5 |
| SC-1061 | 365,5 |
| SC-1062 | 368,5 |
| SC-1063 | 351,5 |
| SC-1064 | 433,6 |
| SC-1065 | 408,9 |
| SC-1066 | 365,5 |
| SC-1067 | 419,5 |
| SC-1068 | 407,6 |
| SC-1069 | 349,5 |
| SC-1070 | 349,5 |
| SC-1071 | 374,5 |
| SC-1072 | 374,5 |
| SC-1073 | 374,5 |
| SC-1074 | 407,5 |
| SC-1075 | 388,5 |
| SC-1076 | 359,5 |
| SC-1077 | 387,5 |
| SC-1078 | 346,4 |

ES 2 686 326 T3

| | |
|---------|-------|
| SC-1079 | 360,5 |
| SC-1080 | 388,5 |
| SC-1081 | 402,6 |
| SC-1082 | 358,5 |
| SC-1083 | 317,4 |
| SC-1084 | 331,4 |
| SC-1085 | 459,5 |
| SC-1086 | 473,5 |
| SC-1087 | 373,5 |
| SC-1088 | 359,5 |
| SC-1089 | 374,5 |
| SC-1090 | 388,5 |
| SC-1091 | 386,6 |
| SC-1092 | 358,5 |
| SC-1093 | 384,5 |
| SC-1094 | 468,5 |
| SC-1095 | 482,6 |
| SC-1096 | 496,6 |
| SC-1097 | 374,5 |
| SC-1098 | 388,5 |
| SC-1099 | 487,5 |
| SC-1100 | 387,5 |
| SC-1101 | 487,5 |
| SC-1102 | 532,6 |
| SC-1103 | 478,7 |
| SC-1104 | 463,6 |
| SC-1107 | 444,0 |
| SC-1108 | 444,0 |

| | |
|---------|-------|
| SC-1109 | 471,6 |
| SC-1110 | 397,5 |
| SC-1111 | 372,5 |
| SC-1112 | 505,7 |
| SC-1113 | 476,7 |
| SC-1114 | 402,6 |
| SC-1115 | 397,5 |
| SC-1116 | 411,6 |
| SC-1117 | 476,5 |
| SC-1118 | 421,6 |
| SC-1119 | 422,5 |
| SC-1120 | 422,5 |
| SC-1121 | 432,6 |
| SC-1122 | 418,5 |
| SC-1123 | 436,6 |
| SC-1124 | 448,6 |
| SC-1125 | 415,5 |
| SC-1126 | 387,5 |
| SC-1127 | 401,5 |
| SC-1128 | 429,6 |
| SC-1129 | 429,6 |
| SC-1130 | 401,5 |
| SC-1131 | 415,5 |
| SC-1132 | 443,6 |
| SC-1133 | 416,6 |
| SC-1134 | 430,6 |
| SC-1135 | 490,7 |
| SC-1136 | 386,6 |

| | |
|---------|-------|
| SC-1137 | 462,6 |
| SC-1138 | 476,7 |
| SC-1139 | 477,7 |
| SC-1140 | 492,7 |
| SC-1141 | 444,6 |
| SC-1142 | 458,7 |
| SC-1145 | 400,6 |
| SC-1146 | 425,6 |
| SC-1147 | 439,6 |
| SC-1148 | 443,6 |
| SC-1149 | 457,6 |
| SC-1150 | 471,7 |
| SC-1151 | 492,7 |
| SC-1152 | 518,7 |
| SC-1153 | 532,8 |
| SC-1154 | 358,5 |
| SC-1155 | 378,5 |
| SC-1156 | 378,5 |
| SC-1157 | 378,5 |
| SC-1158 | 392,6 |
| SC-1159 | 392,6 |
| SC-1160 | 392,6 |
| SC-1161 | 406,6 |
| SC-1162 | 372,5 |
| SC-1163 | 358,5 |
| SC-1164 | 391,6 |
| SC-1165 | 421,6 |
| SC-1166 | 421,6 |

| | | | | | |
|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
| SC-1167 | 421,6 | SC-1178 | 434,6 | SC-1190 | 438,5 |
| SC-1168 | 406,6 | SC-1179 | 519,7 | SC-1191 | 416,6 |
| SC-1169 | 406,6 | SC-1180 | 462,6 | SC-1192 | 439,6 |
| SC-1170 | 435,6 | SC-1181 | 478,7 | SC-1193 | 439,6 |
| SC-1171 | 435,6 | SC-1182 | 455,6 | SC-1194 | 543,6 |
| SC-1172 | 435,6 | SC-1183 | 476,7 | SC-1195 | 591,7 |
| SC-1173 | 436,6 | SC-1184 | 478,7 | SC-1198 | 386,6 |
| SC-1174 | 439,6 | SC-1185 | 430,6 | SC-1199 | 384,5 |
| SC-1175 | 436,6 | SC-1186 | 444,6 | SC-1200 | 372,5 |
| SC-1176 | 450,6 | SC-1187 | 472,7 | SC-1201 | 331,4 |
| SC-1177 | 439,6 | SC-1189 | 504,7 | SC-1202 | 421,2 |

Investigaciones de la actividad de los compuestos de acuerdo con la invención

Medida de la unión a ORL1

5

Los compuestos se investigaron en un ensayo de unión a receptores con ³H-nociceptina/orfanina FQ con membranas de células CHO-ORL1 recombinantes. Este sistema de ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito por Ardati *et al.* (Mol. Pharmacol, 51, 1997, p. 816-824). La concentración de ³H-nociceptina/orfanina FQ en estos experimentos fue de 0,5 nM. Los ensayos de unión se llevaron a cabo en cada caso con 20 µg de proteína de membrana por lote de 200 µl en HEPES 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM y EDTA 1 mM. La unión con el receptor ORL1 se determinó usando en cada caso 1 mg de perlas de WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Friburgo) por incubación del lote a t.a. durante una hora y posterior medida en un contador de centelleo Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la tabla 1 como el valor K_i nanomolar o % de inhibición para c = 1 µM.

10

Medida de la unión µ

La afinidad de receptor para el receptor de opiáceos µ humano se determinó en una configuración homogénea en placas de microvaloración. Para ello, se incubaron en cada caso series de dilución del compuesto sometido a ensayo con una preparación de membrana de receptor (15-40 µg de proteína por 250 µl de lote de incubación) de células CHO-K1 que expresan el receptor de opiáceos µ humano (preparación de membrana de receptor RB-HOM de NEN, Zaventem, Bélgica) en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [³H]-naloxona (NET719, NEN, Zaventem, Bélgica) y de 1 mg de perlas WGA-SPA (perlas SPA de aglutinina de germen de trigo de Amersham/Pharmacia, Friburgo, Alemania) en un volumen total de 250 µl durante 90 minutos a temperatura ambiente. Como tampón de incubación se usó 50 mmol/l de Tris-HCl suplementado con azida sódica al 0,05 % y con albúmina de suero bovino al 0,06 %. Adicionalmente se añadieron 25 µmol/l de naloxona para determinar la unión no específica. Tras el fin del tiempo de incubación de 90 minutos, se centrifugaron las placas de microvaloración durante 20 minutos a 1.000 g y se midió la radiactividad en un contador β (Microbeta-Trilux, PerkinElmer Wallac, Friburgo, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo a partir de su unión con el receptor de opiáceos µ humano a una concentración de las sustancias de ensayo de 1 µmol/l y se estableció como el porcentaje de inhibición (% inhibición) de la unión específica. A partir del desplazamiento porcentual mediante diversas concentraciones de las sustancias de la fórmula general I sometida a ensayo, en algunos casos se calcularon las concentraciones inhibitoras CI₅₀ que provocan un desplazamiento del 50 por ciento del ligando radiactivo. Mediante conversión por medio de la relación de Cheng-Prusoff, se obtuvieron los valores K_i para las sustancias de ensayo. En algunos casos se excluyó la determinación del valor K_i y solo se determinó la inhibición a una concentración de ensayo de 1 µM.

Ensayo de analgesia en la prueba de sacudida de la cola en ratas

40 Se investigó la actividad analgésica de los compuestos de ensayo en la prueba de rayos focales (sacudida de la cola) en ratas de acuerdo con el procedimiento de D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Para ello se usaron ratas Sprague Dawley hembra que pesaban entre 130 y 190 g. Se colocó a los animales individualmente en jaulas de ensayo especiales y se dejó expuesta la base de la cola a un rayo de calor enfocado de

una lámpara (Tail-flick tipo 50/08/1.bc, Labtec, Dr Hess). Se ajustó la intensidad de la lámpara de manera que en el caso de animales no tratados el tiempo entre el encendido de la lámpara y la retirada brusca de la cola (latencia del dolor) fue de 2,5-5 segundos. Antes de la administración de un compuesto de ensayo, se ensayó previamente con los animales dos veces en el curso de 30 minutos y se calculó la media de estas medidas como media previa al ensayo. Se midió el dolor 20, 40 y 60 min después de la administración intravenosa. La acción analgésica se determinó como el aumento en la latencia del dolor (% MEP) de acuerdo con la fórmula siguiente: $[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$. En ella, T_0 es el periodo de latencia antes y T_1 el periodo de latencia después de la administración de la sustancia, T_2 es el tiempo de exposición máximo (12 s). Para determinar la dependencia de la dosis, el compuesto de ensayo en particular se administró en dosis con incremento logarítmico de 3-5, que incluía el umbral y la dosis activa máxima, y los valores DE_{50} se determinaron con ayuda de análisis de regresión. El cálculo de DE_{50} se realizó para la acción máxima, 20 minutos después de la administración intravenosa de la sustancia.

Modelo de Chung: dolor de mononeuropatía después de ligadura del nervio raquídeo

15 Animales: Se mantuvo a ratas Sprague Dawley macho (140-160 g), de un criador comercial (Janvier, Genest St. Isle, Francia), en un ritmo de luz-oscuridad de 12:12 h. Se mantuvo a los animales con alimento y agua del grifo a voluntad. Se respetó una pausa de una semana entre el suministro de los animales y la operación. Después de la operación se sometió a ensayo varias veces a los animales durante un periodo de 4-5 semanas, observando un tiempo de lavado de al menos una semana.

20 Descripción del modelo: Se dejaron expuestos los nervios raquídeos izquierdos L5, L6 con narcosis con pentobarbital (Narcoren®, 60 mg/kg i.p, Merial GmbH, Hallbergmoos, Alemania) retirando un fragmento del músculo paravertebral y una parte de la apófisis espinal izquierda de la vértebra lumbar L5. Se aislaron cuidadosamente los nervios raquídeos L5 y L6 y se unieron con una ligadura firme (seda NC negra, USP 5/0, métrica 1, Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemania) (Kim y Chung 1992). Después de la ligadura se suturó el músculo y el tejido adyacente y se cerró la herida por medio de pinzas metálicas.

Después de un periodo de recuperación de una semana se colocó a los animales en jaulas con suelo de alambre para medir la alodinia mecánica. El umbral de retirada se determinó en la pata trasera ipsilateral y/o contralateral por medio de un filamento de von Frey electrónico (Somedic AB, Malmö, Suecia). La media de cinco estimulaciones produjo un punto de datos. Se sometió a ensayo a los animales 30 min antes y varias veces después de la administración de la sustancia de ensayo o la solución de vehículo. Los datos se determinaron como el % del máximo efecto posible (% MEP) con respecto a antes del ensayo de los animales individuales (= 0 % MEP) y los valores de ensayo de un grupo de control simulado independiente (= 100 % MEP). Alternativamente, los umbrales de retirada se mostraron en gramos.

30 Evaluación estadística: Los valores DE_{50} y los intervalos de confianza del 95 % se determinaron mediante análisis de regresión semilogarítmica en un punto temporal del máximo efecto. Los datos se analizaron mediante un análisis de varianza con medidas repetidas y un análisis de Bonferroni post hoc. El tamaño del grupo fue normalmente de n = 10.

Referencias: Kim, S.H. y Chung, J.M, An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain, 50 (1992) 355-363.

45 Resultados

| Nº | Diastereómero | % inhibición (ORL1) [1 µM] | Ki (ORL1) media [µm] | % inhibición (µ) [1 µM] | Ki (µ) media [µm] | Rata con sacudida de la cola, i,v, DE_{50rata} [µg/kg] o %MEP (@µg/kg) | LNR de rata, i,v, DE_{50rata} [µg/kg] o %MEP (@µg/kg) |
|----|---------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|-------------------|--|---|
| 1 | 1 | 33,33 | 0,44 | 80 | 0,1 | nd | nd |
| 2 | 2 | 17,5 | 0,86 | 83 | 0,007 | nd | nd |
| 3 | 2 | 80 | 0,033 | 94,5 | 0,0036 | nd | nd |
| 4 | 1 | 94,5 | 0,0019 | 97,5 | 0,00035 | 25 | 23 %@31,6 |
| 5 | 2 | 53,33 | 0,12 | 94 | 0,022 | nd | nd |
| 6 | 1 | 68,5 | 0,044 | 99 | 0,0039 | 30 %@100 | nd |
| 7 | 1 | 96 | 0,00064 | 100,5 | 0,0015 | 95 %@1000 | nd |
| 8 | 1 | 78 | 0,029 | 98 | 0,0068 | 15 %@1000 | nd |
| 9 | 2 | 34,5 | 0,44 | 76,5 | 0,051 | nd | nd |
| 10 | 2 | 32 | 0,31 | 67,5 | 0,052 | nd | nd |
| 11 | 2 | 71,67 | 0,0335 | 93 | 0,023 | 0 %@100 | nd |
| 12 | 1 | 73,33 | 0,00056 | 99 | 0,00043 | 35 %@100 | nd |
| 13 | 1 | 97 | 0,00495 | 103 | 0,0013 | nd | nd |

ES 2 686 326 T3

| | | | | | | | |
|----|---|-------|---------|--------|---------|-----------|-------------|
| 14 | 1 | 98,67 | 0,00215 | 95,5 | 0,0012 | 3,3 | nd |
| 15 | 2 | 31 | 0,425 | 16 | 1,2 | nd | nd |
| 16 | 1 | 98,5 | 0,00303 | 99,5 | 0,00184 | 0 %@100 | nd |
| 17 | 1 | 70,5 | 0,077 | 92 | 0,026 | nd | Nd |
| 18 | 1 | 36 | 0,295 | 56,5 | 0,27 | nd | nd |
| 19 | 1 | 39 | 0,335 | 67,5 | 0,0975 | nd | nd |
| 20 | 1 | 26 | 0,37 | 80,5 | 0,079 | nd | nd |
| 21 | 1 | 63 | 0,0185 | 89 | 0,00685 | nd | nd |
| 22 | 1 | 84 | 0,0117 | 95,5 | 0,0129 | 638 | 36 %@464 |
| 23 | 1 | 74 | 0,0395 | 90 | 0,028 | 0 %@1000 | nd |
| 24 | 1 | 84,5 | 0,021 | 95 | 0,02 | 77 | 16 %@68,1 |
| 25 | 1 | 57 | nd | 60,5 | nd | nd | nd |
| 26 | 1 | 41,5 | nd | 55,5 | nd | nd | nd |
| 27 | 1 | 45 | 0,11 | 77,5 | 0,0795 | nd | nd |
| 28 | 1 | 94 | nd | 99,5 | nd | 3,36 | nd |
| 29 | 1 | 77,5 | 0,0145 | 93,5 | 0,0305 | 31 %@1000 | nd |
| 30 | 1 | 90 | 0,0125 | 97 | 0,012 | 1250 | 59,5 %@1000 |
| 31 | 1 | 94 | 0,00835 | 100 | 0,0028 | nd | nd |
| 32 | 1 | 79 | 0,0135 | 98,5 | 0,0025 | nd | nd |
| 33 | 1 | 81 | 0,047 | 96,5 | 0,0195 | nd | nd |
| 34 | 1 | 94,5 | 0,0014 | 100,67 | 0,00042 | 100 %@100 | nd |
| 35 | 1 | 97,5 | 0,00053 | 99,5 | 0,00083 | nd | nd |
| 36 | 1 | 97 | 0,00049 | 101 | 0,00058 | 11 %@100 | nd |
| 37 | 1 | 97 | 0,00081 | 98,5 | 0,00044 | nd | nd |
| 38 | 1 | 91 | 0,0138 | 99,5 | 0,0015 | nd | nd |
| 39 | 1 | 95 | 0,00044 | 103 | 0,00028 | nd | nd |
| 40 | 1 | 97,5 | 0,00065 | 100 | 0,00103 | nd | nd |
| 41 | 1 | 93 | nd | 100 | nd | nd | nd |
| 42 | 1 | 86,5 | nd | 100,5 | nd | nd | nd |
| 43 | 1 | 94 | nd | 96 | nd | nd | nd |
| 44 | 1 | 94,5 | 0,00175 | 100 | 0,0017 | nd | nd |
| 45 | 1 | 82 | 0,015 | 98 | 0,0029 | nd | nd |
| 46 | 2 | 85 | 0,00705 | 96,5 | 0,01535 | nd | nd |
| 47 | 1 | 84,5 | 0,0175 | 96 | 0,0115 | 23 %@1000 | nd |
| 48 | 1 | 79,5 | 0,013 | 96,5 | 0,015 | nd | nd |
| 49 | 1 | 21,5 | 0,605 | 46,5 | 1,16 | nd | nd |
| 50 | 1 | 66 | 0,0535 | 88 | 0,039 | nd | nd |
| 51 | 1 | 91 | 0,00129 | 99,5 | 0,00245 | 0 %@100 | nd |
| 52 | 1 | 37,5 | 0,22 | 70,5 | 0,16 | nd | nd |
| 53 | 1 | 35 | 0,245 | 51 | 0,39 | nd | nd |
| 54 | 1 | 57 | 0,0895 | 76 | 0,0965 | nd | nd |
| 55 | 1 | 86,5 | 0,008 | 94 | 0,01015 | 0 %@100 | nd |
| 56 | 1 | 80 | 0,0155 | 89 | 0,0515 | nd | nd |
| 57 | 1 | 73 | 0,043 | 95,5 | 0,0275 | nd | nd |
| 58 | 3 | 83,5 | 0,0315 | 102 | 0,00325 | nd | nd |
| 59 | 3 | 94,5 | 0,00495 | 100 | 0,0013 | 0 %@100 | nd |
| 60 | 3 | 68,5 | 0,0645 | 95,5 | 0,01065 | nd | nd |
| 61 | 1 | 90,5 | 0,0045 | 100 | 0,00225 | nd | nd |
| 62 | 1 | 86 | 0,026 | 90,5 | 0,058 | 165 | nd |
| 63 | 3 | 55,5 | 0,18 | 96,33 | 0,0049 | nd | nd |
| 64 | 3 | 69,5 | 0,099 | 101,5 | 0,0019 | nd | nd |
| 65 | 3 | 64 | 0,13 | 99,5 | 0,017 | nd | nd |
| 66 | 3 | 83 | 0,022 | 99,5 | 0,0055 | nd | nd |
| 67 | 3 | 72 | nd | 96,5 | nd | nd | nd |
| 68 | 3 | 94 | 0,0037 | 100 | 0,0032 | nd | nd |
| 69 | 2 | 54,5 | nd | 81,5 | nd | nd | nd |
| 70 | 1 | 16,5 | 0,46 | 61,5 | 0,465 | nd | nd |
| 71 | 2 | 50 | 0,165 | 76,5 | 0,127 | nd | nd |
| 72 | 1 | 21 | 1,48 | 36 | 0,805 | nd | nd |
| 73 | 1 | 67,5 | 0,135 | 91,5 | 0,0205 | nd | nd |
| 74 | 2 | 17,5 | 1,7 | 41,5 | 0,785 | nd | nd |
| 75 | 1 | 29 | 0,315 | 62 | 0,37 | nd | nd |

ES 2 686 326 T3

| | | | | | | | |
|-----|---|-------|---------|-------|---------|-----------|----|
| 76 | 2 | 0 | | 19,5 | 2,41 | nd | nd |
| 77 | 1 | 59,5 | 0,0365 | 83 | 0,0665 | nd | nd |
| 78 | 1 | 66 | 0,175 | 92,5 | 0,04 | nd | nd |
| 79 | 2 | 15,5 | 1,61 | 37,5 | 1,87 | nd | nd |
| 80 | 1 | 21,5 | 1,11 | 34,5 | 1,11 | nd | nd |
| 81 | 2 | 1 | nd | 0 | nd | nd | nd |
| 82 | 1 | 65 | 0,1305 | 77,5 | 0,295 | nd | nd |
| 83 | 2 | 31 | nd | 34 | 5,5 | nd | nd |
| 84 | 3 | 27 | 0,915 | 95 | 0,0051 | nd | nd |
| 85 | 3 | 16 | nd | 49,5 | 0,26 | nd | nd |
| 86 | 2 | 12,7 | nd | 11 | 0,42 | nd | nd |
| 87 | 1 | 47,33 | 0,25 | 79,5 | 0,095 | nd | nd |
| 88 | 1 | 38 | 0,126 | 82,5 | 0,0715 | nd | nd |
| 89 | 2 | 31 | 0,26 | 20,5 | 1,11 | nd | nd |
| 90 | 1 | 89 | 0,0081 | 98,5 | 0,00305 | nd | nd |
| 91 | 2 | 36 | 0,23 | 53,5 | 0,37 | nd | nd |
| 92 | 1 | 93,5 | 0,0019 | 100,5 | 0,00038 | nd | nd |
| 93 | 2 | 63,5 | 0,0725 | 50 | 0,285 | nd | nd |
| 94 | 1 | 94,5 | 0,00135 | 99 | 0,00042 | nd | nd |
| 95 | 2 | 65 | 0,0945 | 61,5 | 0,54 | nd | nd |
| 96 | 2 | 69,5 | 0,073 | 98,33 | 0,00086 | nd | nd |
| 97 | 1 | 28,5 | 0,55 | 61 | 0,47 | nd | nd |
| 98 | 2 | 87 | 0,003 | 98,5 | 0,00052 | nd | nd |
| 99 | 1 | 16 | 0,1195 | 39,5 | 0,235 | nd | nd |
| 100 | 2 | 50 | 0,118 | 91,5 | 0,00905 | nd | nd |
| 101 | 2 | 95,5 | 0,00115 | 96,5 | 0,00056 | 100 %@100 | nd |
| 102 | 1 | 62,5 | 0,072 | 61 | 0,46 | nd | nd |
| 103 | 2 | 74,5 | 0,0315 | 93 | 0,04233 | 60 %@10 | nd |
| 104 | 1 | 59,5 | 0,0865 | 65,5 | 0,42 | nd | nd |
| 105 | 2 | 95 | 0,0022 | 100 | 0,00066 | nd | nd |
| 106 | 1 | 61 | 0,059 | 48,5 | 0,285 | nd | nd |
| 107 | 2 | 97 | 0,0019 | 101,5 | 0,00034 | nd | nd |
| 108 | 1 | 64,5 | 0,0485 | 88 | 0,43 | nd | nd |
| 109 | 2 | 97 | 0,0009 | 98 | 0,00089 | nd | nd |
| 110 | 1 | 91 | 0,0116 | 94,5 | 0,00445 | nd | nd |
| 111 | 1 | 73 | 0,038 | 94,5 | 0,0067 | nd | nd |
| 112 | 1 | 78,5 | 0,0245 | 98 | 0,00255 | nd | nd |
| 113 | 1 | 34 | 0,00903 | 23,5 | 0,00583 | nd | nd |
| 114 | 2 | 75,5 | 0,03467 | 98,5 | 0,00595 | nd | nd |
| 115 | 2 | 62,5 | 0,16 | 94,5 | 0,036 | nd | nd |
| 116 | 2 | 63 | 0,0965 | 95,5 | 0,0195 | nd | nd |
| 117 | 2 | 90 | 0,017 | 98,5 | 0,0077 | nd | nd |
| 118 | 2 | 98 | nd | 98 | nd | nd | nd |
| 119 | 2 | 84 | 0,03 | 96,5 | 0,013 | nd | nd |
| 120 | 1 | 97 | 0,00108 | 100 | 0,00115 | nd | nd |
| 121 | 1 | 97,5 | 0,0013 | 100 | 0,00068 | nd | nd |
| 122 | 1 | 96,5 | 0,00109 | 98,5 | 0,00085 | nd | nd |
| 123 | 1 | 46,5 | 0,17 | 97 | 0,013 | nd | nd |
| 124 | 1 | 6,5 | 1,49 | 23 | 2,97 | nd | nd |
| 125 | 1 | nd | 0,185 | 79 | 0,104 | nd | nd |
| 126 | 1 | 32,5 | nd | 88 | nd | nd | nd |
| 127 | 1 | 71,5 | 0,055 | 93,5 | 0,0265 | nd | nd |
| 129 | 1 | 52 | 0,105 | 93,5 | 0,0155 | nd | nd |

nd = no determinado

| Ejemplo N° | % inhibición ORL1 @ 1 µM | Ki ORL1 [nM] | % inhibición MOP @ 1 µM | Ki MOP [nM] |
|------------|--------------------------|--------------|-------------------------|-------------|
| SC-1001 | 49 | 61 | 99 | 5,4 |
| SC-1002 | 38 | 250 | 95 | 50 |
| SC-1003 | 48 | 440 | 74 | 390 |
| SC-1004 | 85 | 19,5 | 98 | 5,7 |
| SC-1005 | 74 | 77 | 95 | 5,4 |
| SC-1006 | 1 | nd | 17 | nd |
| SC-1007 | 12 | nd | 15 | nd |

ES 2 686 326 T3

| | | | | |
|---------|----|-------|-----|-------|
| SC-1008 | 6 | nd | 36 | 2205 |
| SC-1009 | 10 | nd | 46 | 1045 |
| SC-1010 | 4 | nd | 39 | 825 |
| SC-1011 | 9 | 1705 | 30 | 2645 |
| SC-1012 | 19 | nd | 39 | 1760 |
| SC-1013 | 11 | nd | 31 | 2430 |
| SC-1014 | 93 | 3,8 | 101 | 3,1 |
| SC-1015 | 74 | 17,5 | 100 | 9,7 |
| SC-1016 | 73 | 26 | 97 | 7 |
| SC-1017 | 18 | 330 | 90 | 70 |
| SC-1018 | 71 | 27,5 | 97 | 37,5 |
| SC-1019 | 63 | 300 | 87 | 100 |
| SC-1020 | 55 | 235 | 86 | 67 |
| SC-1021 | 43 | 465 | 89 | 56,5 |
| SC-1022 | 74 | 130 | 91 | 28 |
| SC-1023 | 91 | 16,5 | 100 | 4,9 |
| SC-1024 | 56 | 220 | 90 | 36,5 |
| SC-1025 | 78 | 93 | 99 | 8,4 |
| SC-1026 | 65 | 42 | 88 | 33 |
| SC-1027 | 98 | 2,6 | 98 | 0,9 |
| SC-1028 | 69 | 102 | 98 | 72 |
| SC-1029 | 85 | 29,5 | 86 | 8 |
| SC-1030 | 54 | 220 | 90 | 85,5 |
| SC-1031 | 89 | 54 | 96 | 23,5 |
| SC-1032 | 28 | 610 | 70 | 275 |
| SC-1033 | 54 | 825 | 78 | 370 |
| SC-1034 | 55 | 160 | 87 | 56 |
| SC-1035 | 56 | 165 | nd | 265 |
| SC-1036 | 96 | 20,5 | 97 | 51 |
| SC-1037 | 43 | 180 | 93 | 30 |
| SC-1038 | 59 | 225 | 97 | 30 |
| SC-1039 | 26 | 1430 | 58 | 400 |
| SC-1040 | 56 | 220 | 87 | 112,5 |
| SC-1041 | nd | 215,3 | nd | 179,5 |
| SC-1042 | 2 | nd | 6 | nd |
| SC-1043 | 5 | nd | 26 | 3700 |
| SC-1044 | 62 | 270 | 69 | 485 |
| SC-1045 | 36 | 440 | 66 | 430 |
| SC-1046 | -3 | nd | 13 | 5960 |
| SC-1047 | -6 | nd | 14 | 6580 |
| SC-1048 | 27 | 1130 | 31 | 1685 |
| SC-1049 | 60 | 210 | 98 | 31 |
| SC-1050 | 80 | 24,5 | 96 | 29,5 |
| SC-1051 | 8 | 91,5 | 101 | 2,9 |
| SC-1052 | 54 | 142 | 100 | 1,4 |
| SC-1053 | 95 | 8,6 | 98 | 1,4 |
| SC-1054 | 74 | 10 | 99 | 8 |
| SC-1055 | 63 | 37,5 | 95 | 12 |
| SC-1056 | nd | 75 | nd | 150 |
| SC-1057 | nd | 102 | nd | 140 |
| SC-1058 | nd | 170 | nd | 295 |
| SC-1059 | nd | 340 | nd | 1365 |
| SC-1060 | nd | 255 | nd | 2000 |
| SC-1061 | nd | 84,5 | nd | 60 |
| SC-1062 | nd | 117,5 | nd | 89 |
| SC-1063 | nd | 345 | nd | 1545 |
| SC-1064 | nd | 210 | nd | 345 |
| SC-1065 | nd | 1,9 | nd | 1,3 |
| SC-1066 | nd | 58 | nd | 64,5 |
| SC-1067 | nd | 2,2 | nd | 2 |
| SC-1068 | nd | 2,1 | nd | 6,2 |
| SC-1069 | 34 | 250 | 40 | 2280 |
| SC-1070 | 88 | 9,2 | 98 | 4,2 |

ES 2 686 326 T3

| | | | | |
|---------|----|------|-----|------|
| SC-1071 | 32 | 465 | 85 | 175 |
| SC-1072 | 85 | 23 | 99 | 9,7 |
| SC-1073 | 47 | 190 | 96 | 15,5 |
| SC-1074 | 30 | nd | 90 | 420 |
| SC-1075 | 94 | 4,9 | 99 | 2,4 |
| SC-1076 | 13 | 1280 | 42 | 1990 |
| SC-1077 | 79 | 69 | 85 | 117 |
| SC-1078 | 37 | 345 | 58 | 585 |
| SC-1079 | 28 | 490 | 76 | 210 |
| SC-1080 | 79 | 36 | 99 | 8,6 |
| SC-1081 | 43 | 250 | 97 | 43,5 |
| SC-1082 | 25 | 525 | 53 | 755 |
| SC-1083 | 12 | nd | 2 | nd |
| SC-1084 | 4 | nd | 19 | nd |
| SC-1085 | 4 | nd | 27 | nd |
| SC-1086 | 7 | nd | 28 | 4650 |
| SC-1087 | 20 | 1500 | 47 | 1160 |
| SC-1088 | 5 | nd | 22 | nd |
| SC-1089 | 47 | 350 | 77 | 130 |
| SC-1090 | 84 | 23 | 100 | 9,8 |
| SC-1091 | 94 | 18 | 98 | 26 |
| SC-1092 | 52 | 107 | 66 | 125 |
| SC-1093 | 91 | 14,5 | 94 | 14,5 |
| SC-1094 | -2 | nd | 11 | 5900 |
| SC-1095 | 10 | nd | 27 | 2025 |
| SC-1096 | 1 | nd | 32 | 2800 |
| SC-1097 | 10 | 750 | 59 | 975 |
| SC-1098 | 44 | 230 | 61 | 250 |
| SC-1099 | 35 | 560 | 53 | 645 |
| SC-1100 | 57 | 175 | 75 | 270 |
| SC-1101 | -2 | nd | 2 | nd |
| SC-1102 | 87 | 64,5 | 101 | 7,7 |
| SC-1103 | 75 | 33,5 | 101 | 13 |
| SC-1104 | 87 | 8,6 | 98 | 9,3 |
| SC-1107 | 93 | 6,7 | 100 | 4 |
| SC-1108 | 17 | nd | 27 | 2320 |
| SC-1109 | 67 | 96,5 | 99 | 26 |
| SC-1110 | 76 | 31 | 96 | 11,4 |
| SC-1111 | 71 | 82 | 87 | 96,5 |
| SC-1112 | 37 | 275 | 72 | 240 |
| SC-1113 | 44 | 530 | 82 | 150 |
| SC-1114 | 73 | 103 | 78 | 64 |
| SC-1115 | 87 | 40,5 | 94 | 10,3 |
| SC-1116 | 86 | 65,5 | 98 | 10,8 |
| SC-1117 | 44 | 415 | 79 | 180 |
| SC-1118 | 79 | 46,5 | 94 | 52 |
| SC-1119 | 74 | 71 | 94 | 85,5 |
| SC-1120 | 45 | 240 | 91 | 86,5 |
| SC-1123 | 70 | 71,3 | 91 | 61 |
| SC-1124 | 93 | 7,9 | 98 | 1,8 |
| SC-1125 | 52 | 275 | 81 | 150 |
| SC-1126 | 29 | 395 | 72 | 190 |
| SC-1127 | 45 | 245 | 80 | 265 |
| SC-1128 | 32 | 780 | 77 | 210 |
| SC-1129 | 50 | 325 | 87 | 117 |
| SC-1130 | 58 | 265 | 72 | 310 |
| SC-1131 | 75 | 73 | 83 | 86,5 |
| SC-1132 | 34 | 535 | 80 | 145 |
| SC-1133 | 55 | 150 | 78 | 200 |
| SC-1134 | 73 | 79,5 | 68 | 87,5 |
| SC-1135 | 75 | 83,5 | 94 | 69 |
| SC-1136 | 51 | 145 | 85 | 160 |
| SC-1137 | 83 | 23 | 98 | 5,4 |

ES 2 686 326 T3

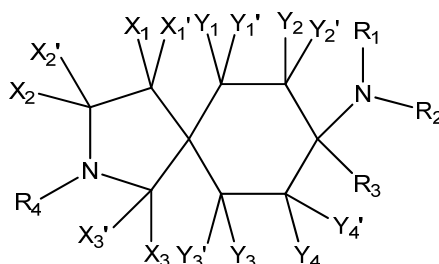
| | | | | |
|---------|----|--------|-----|-------|
| SC-1138 | 95 | 4,9 | 94 | 10,8 |
| SC-1139 | 93 | 27,5 | 96 | 31,5 |
| SC-1140 | 67 | 175 | 88 | 52,5 |
| SC-1141 | 59 | 240 | 94 | 70,5 |
| SC-1142 | 58 | 47 | 90 | 78,5 |
| SC-1145 | 74 | 41 | 96 | 36,5 |
| SC-1146 | 83 | 31 | 92 | 27,5 |
| SC-1147 | 67 | 118 | 95 | 34 |
| SC-1148 | 60 | 215 | 83 | 180 |
| SC-1149 | 81 | 43 | 88 | 146,7 |
| SC-1150 | 60 | 165 | 85 | 162,5 |
| SC-1151 | 71 | 205 | 93 | 57,5 |
| SC-1152 | 54 | 215 | 92 | 34 |
| SC-1153 | 56 | 26,5 | 87 | 27 |
| SC-1154 | 66 | 48 | 85 | 68,5 |
| SC-1155 | 95 | 1,3 | 100 | 0,9 |
| SC-1156 | 82 | 23,3 | 101 | 3,1 |
| SC-1157 | 76 | 45,5 | 98 | 25,5 |
| SC-1158 | 76 | 6,7 | 100 | 5,1 |
| SC-1159 | 83 | 14,5 | 99 | 35,5 |
| SC-1160 | 87 | 7,8 | 98 | 27,5 |
| SC-1161 | 57 | 52,3 | 101 | 4,9 |
| SC-1162 | 60 | 226,7 | 90 | 69 |
| SC-1163 | 84 | 21 | 96 | 14,5 |
| SC-1164 | 95 | 0,3 | 96 | 1,3 |
| SC-1165 | 88 | 2,2 | 99 | 0,6 |
| SC-1166 | 82 | 28 | 102 | 5,1 |
| SC-1167 | 53 | 283,3 | 90 | 128 |
| SC-1168 | 76 | 6,1 | 100 | 10,1 |
| SC-1169 | 81 | 23 | 99 | 11,9 |
| SC-1170 | 67 | 92,5 | 98 | 24 |
| SC-1171 | 57 | 126 | 93 | 65,7 |
| SC-1172 | 37 | 655 | 80 | 185 |
| SC-1173 | 51 | 205 | 35 | 101,5 |
| SC-1174 | 59 | 125 | 95 | 64 |
| SC-1175 | 45 | 223,3 | 87 | 89 |
| SC-1176 | 34 | 390 | 90 | 36 |
| SC-1177 | 55 | 275 | 88 | 58 |
| SC-1178 | 74 | 59,5 | 95 | 5,6 |
| SC-1179 | 53 | 190 | 83 | 115 |
| SC-1180 | 15 | 1110 | 56 | 595 |
| SC-1181 | 31 | 300 | 72 | 315 |
| SC-1182 | 41 | 255 | 82 | 195 |
| SC-1183 | 15 | nd | 61 | 400 |
| SC-1184 | 28 | 770 | 89 | 320 |
| SC-1185 | 72 | 76,5 | 93 | 31,5 |
| SC-1186 | 56 | 230 | 86 | 81 |
| SC-1187 | 49 | 375 | 85 | 57,5 |
| SC-1189 | 56 | 150 | 89 | 21 |
| SC-1190 | 24 | 885 | 76 | 102,5 |
| SC-1191 | 52 | 150 | 83 | 205 |
| SC-1192 | nd | 53,5 | nd | 56,3 |
| SC-1193 | nd | 180 | nd | 76 |
| SC-1194 | 24 | 1477,5 | 65 | 347,5 |
| SC-1195 | 8 | nd | 88 | 125 |
| SC-1198 | 93 | 2,3 | 101 | 1,4 |
| SC-1199 | 95 | 2 | 101 | 1,2 |
| SC-1200 | 95 | 2,4 | 99 | 1,8 |
| SC-1201 | 34 | 753,3 | 58 | 696,7 |

Si bien los datos experimentales resumidos en la tabla anterior transmiten la apariencia de que los compuestos individuales de acuerdo con la invención tienen solo una afinidad por el receptor comparativamente baja, no puede concluirse a partir de ello que estos compuestos sean completamente inactivos farmacológicamente. Al contrario,

estos resultados de las medidas están relacionados con la concentración elegida principalmente de forma arbitraria de 1 μM . Puede suponerse que, con una concentración correspondientemente más elevada, por ejemplo, a 10 μM , se medirían también valores significativamente superiores para la afinidad por el receptor.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (1)



(I)

5

donde

- Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' en cada caso se eligen independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -S(=O)₁₋₂NHR₀, -S(=O)₁₋₂-N(R₀)₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀ y -NHC(=O)N(R₀)₂; o Y₁ e Y₁', o Y₂ e Y₂', o Y₃ e Y₃', o Y₄ e Y₄' representan conjuntamente =O;

- 15 X₁, X₁', X₂, X₂', X₃ y X₃' en cada caso representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -SR₅, -SO₂R₅, -S(=O)₂OR₅, -CN, -COOR₅, -CONR₅, -NR₆R₇, o -R₀; o X₁ y X₁', o X₂ y X₂', o X₃ y X₃' representan conjuntamente =O;

o X₁ y X₂, o X₂ y X₃ representan conjuntamente -(CH₂)₂₋₆, donde los átomos de hidrógeno individuales también pueden estar sustituidos por -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -CN o -C₁₋₆-alifático;

- 20 o X₁ y X₁', o X₂ y X₂' o X₃ y X₃' representan en cada caso conjuntamente un C₃₋₆-cicloalifático, donde los átomos de hidrógeno individuales también pueden estar sustituidos por -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -CN o -C₁₋₆-alifático;

- R₀ en cada caso representa independientemente -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo;

R₁ y R₂ representan independientemente entre sí -H o -R₀; o R₁ y R₂ representan conjuntamente -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₈CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆;

- 30 R₃ representa -R₀;

R₄ representa -R₁₁, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₂, -C(=O)N(R₁₂)₂; -S(=O)R₁₁ o -S(=O)₂R₁₁;

R₅ en cada caso representa independientemente -H o -R₀;

35

R₆ y R₇ representan independientemente entre sí -H o -R₀; o R₆ y R₇ representan conjuntamente -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₁₀CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆;

R₈ representa -H, -R₀ o -C(=O)R₀;

40

R₁₀ representa -H o -C₁₋₆-alifático;

R₁₁ representa

- 45 a) -C₁₋₆-alquilo, -C₃₋₆-cicloalquilo, o -C₁₋₃-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo, donde en el grupo C₃₋₆-cicloalquilo un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido por un átomo de oxígeno y -C₁₋₆-alquilo, -C₃₋₆-cicloalquilo o -C₁₋₃-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo está monosustituido o polisustituido por sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -NO₂, -CHO, =O, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -S(=O)₁₋₂NHR₀, -S(=O)₁₋₂-N(R₀)₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃ y -PO(OR₀)₂;

o

- b) -C₇₋₈-alquilo, -C₇₋₁₂-cicloalquilo o C₃₋₁₂-cicloheteroalquilo no sustituido o monosustituido o polisustituido que tiene hasta 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de entre el grupo de O, N y S, con la condición de que los

heterociclos que tienen solamente un átomo de oxígeno como heteroátomo sean excluidos,
o

c) -arilo, -heteroarilo, -C₄₋₈-cicloalquil-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo,
5 y R₁₂ representa H, -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo;

10 donde

"alifático" es en cada caso un radical de hidrocarburo alifático, ramificado o no ramificado, saturado o monoinsaturado o poliinsaturado, no sustituido o monosustituido o polisustituido;

15 "cicloalifático" es en cada caso un radical de hidrocarburo saturado o monoinsaturado o poliinsaturado, no sustituido o monosustituido o polisustituido, alicíclico, monocíclico o multicíclico;

donde con respecto a "alifático", incluyendo -C₄₋₈-alquilo, -C₇₋₁₂-alquilo, y "cicloalifático", incluyendo -C₇₋₁₂-cicloalquilo y -C₃₋₁₂-cicloheteroalquilo, se entiende que "monosustituido o polisustituido" significa la sustitución de uno o más
20 átomos de hidrógeno por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂;

25 "arilo" en cada caso representa independientemente un sistema de anillo carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en este anillo, donde los radicales arilo pueden estar fusionados opcionalmente con sistemas de anillos adicionales saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y cada radical arilo puede estar no sustituido o monosustituido o polisustituido, donde los sustituyentes en el arilo pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del arilo;

30

"heteroarilo" representa un radical aromático cíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes y son nitrógeno, oxígeno o azufre y el heterociclo puede estar no sustituido o monosustituido o polisustituido; donde en el caso de sustitución en el heterociclo los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo; y donde el

35 heterociclo puede también formar parte de un sistema bicíclico o policíclico;

donde con respecto a "arilo" y "heteroarilo", se entiende que "monosustituido o polisustituido" significa la sustitución una o varias veces de uno o más átomos de hidrógeno del sistema del anillo por sustituyentes elegidos de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -
40 C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O⁻, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NH-C(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂; donde N átomos del anillo presentes opcionalmente pueden estar en cada caso oxidados (N-óxido);

45

en forma de un estereoisómero individual o mezcla del mismo, el compuesto libre y/o su sal y/o solvato fisiológicamente aceptable.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y₁', Y₂', Y₃' e Y₄' representan cada uno -H.

50

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde

R₀ en cada caso representa independientemente -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-
55 arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo; donde estos no están sustituidos o están monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂.

4. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, donde

60

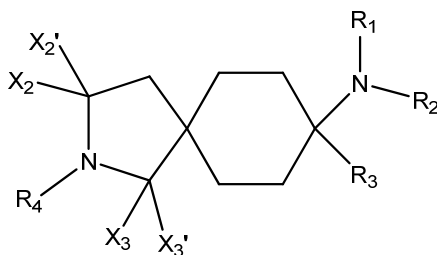
R₃ representa -C₁₋₈-alifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₃-alifático-arilo, -C₁₋₃-alifático-heteroarilo o -C₁₋₃-alifático-C₅₋₆-cicloalifático; donde estos no están sustituidos o están monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂;

65 R₄ representa -R₁₁ o -C(=O)R₁₁; y

X₁, X₁' , X₂, X₂' , X₃, X₃' en cada caso representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -SR₅, -SO₂R₅, -S(=O)₂OR₅, -CN, -COOR₅, -CONR₅, -NR₆R₇, o -R₀; o X₁ y X₁' , o X₂ y X₂' , o X₃ y X₃' representan conjuntamente =O.

5 5. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, donde Y₁, Y₁' , Y₂, Y₂' , Y₃, Y₃' , Y₄ e Y₄' representan cada uno -H.

6. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, que tiene la fórmula general (3.1)



(3.1)

10

7. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, donde

X₁, X₁' , X₂, X₂' , X₃ y X₃' representan H; o X₂ y X₂' , o X₃ y X₃' representan conjuntamente =O;

15

R₀ en cada caso representa independientemente -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo; donde estos no están sustituidos o están monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂;

20

R₁ representa CH₃;

R₂ representa -H o -CH₃; o

R₁ y R₂ forman conjuntamente un anillo y representan -(CH₂)₃₋₄; y

25

R₃ representa -C₁₋₈-alifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₃-alifático-arilo, -C₁₋₃-alifático-heteroarilo o -C₁₋₃-alifático-C₅₋₆-cicloalifático; donde estos no están sustituidos o están monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂;

30

R₄ representa -R₁₁ o -C(=O)R₁₁;

R₅ en cada caso representa independientemente -H o R₀;

R₆ y R₇ representan independientemente entre sí -H o R₀; o R₆ y R₇ representan conjuntamente -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₁₀CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆;

35

R₁₀ representa -H o -C₁₋₆-alifático, y

R₁₁ representa C₃₋₁₂-cicloheteroalquilo que tiene hasta 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de entre el grupo de O, N y S, con la condición de que los heterociclos que tienen solamente un átomo de oxígeno como heteroátomo sean excluidos, -arilo, -heteroarilo, -C₄₋₈-cicloalquil-C₃₋₁₂-cicloalifático.

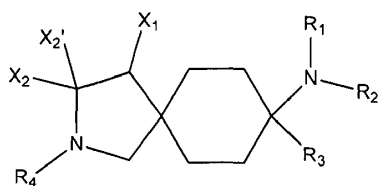
40

8. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, donde R₁ y R₂ representan cada uno -CH₃.

9. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, donde R₃ se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, bencilo pirazolilo, piridinilo, pirazinilo y 2-tienilo, donde este radical puede estar no sustituido o monosustituido o polisustituido por sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂, o R₃ se selecciona de entre el grupo que consiste en -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -vinilo o -alilo, no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos por -OCH₃, -OH o -OC₂H₅, en particular por -OCH₃ o -OC₂H₅.

50

10. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, que tiene la fórmula general (5)



(5)

donde:

X₁ se selecciona de entre -H, bencilo o C₁₋₄-alquilo sustituido por C₁₋₃-alcoxi;

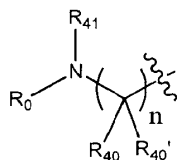
5 X₂ y X₂' son ambos -H, o representan conjuntamente =O,

R₁ es metilo y R₂ es -H o -metilo;

R₃ representa -C₁₋₈-alifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₃-alifático-arilo, -C₁₋₃-alifático-heteroarilo o -C₁₋₃-alifático-C₅₋₆-cicloalifático; donde estos están no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃,

10 OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂; y

R₄ es un grupo de acuerdo con la fórmula general (6)



(6)

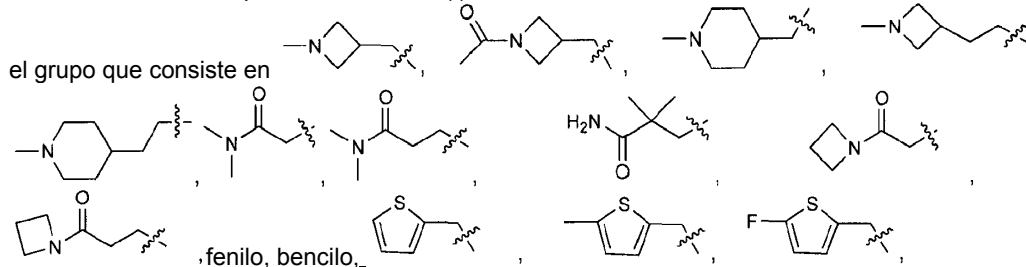
15 donde

n = 1, 2, 3 o 4

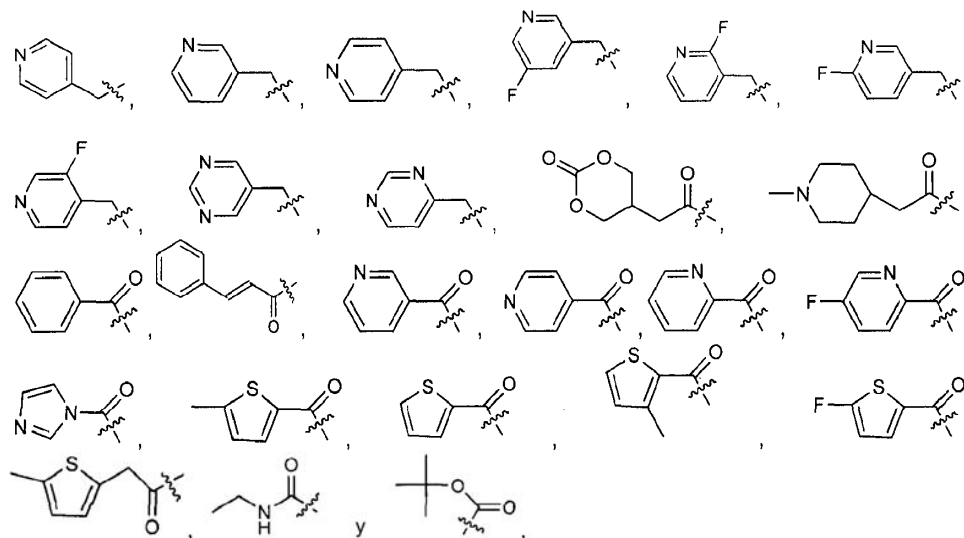
R₄₀, R₄₀' y R₄₁, independientemente entre sí son H o C₁₋₃-alquilo no sustituido o sustituido.

11. Un compuesto de fórmula (I) como se muestra en la reivindicación 1, donde R₄ se selecciona de entre

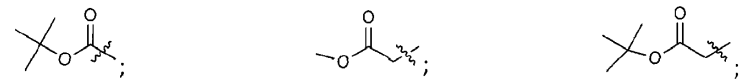
20 el grupo que consiste en



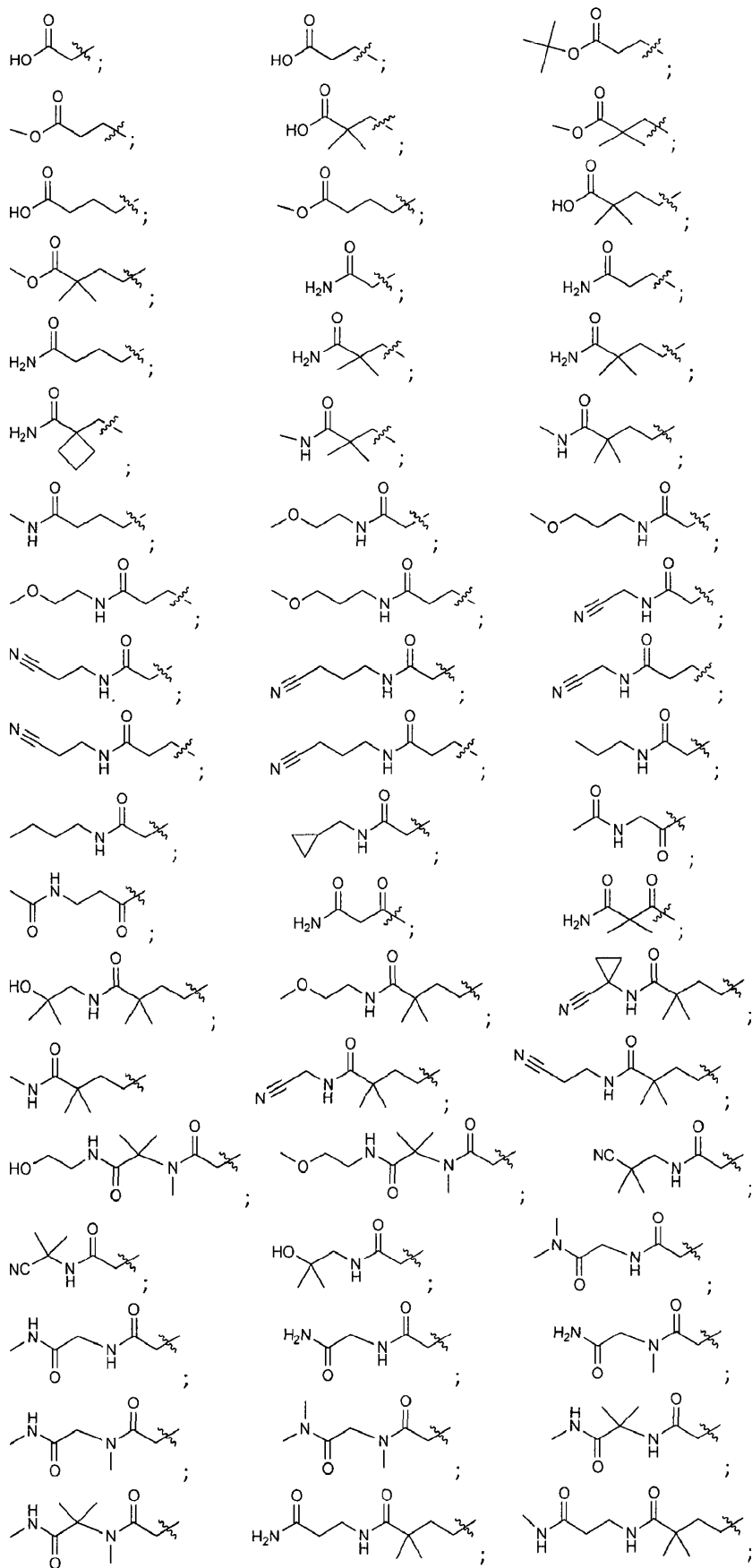
25

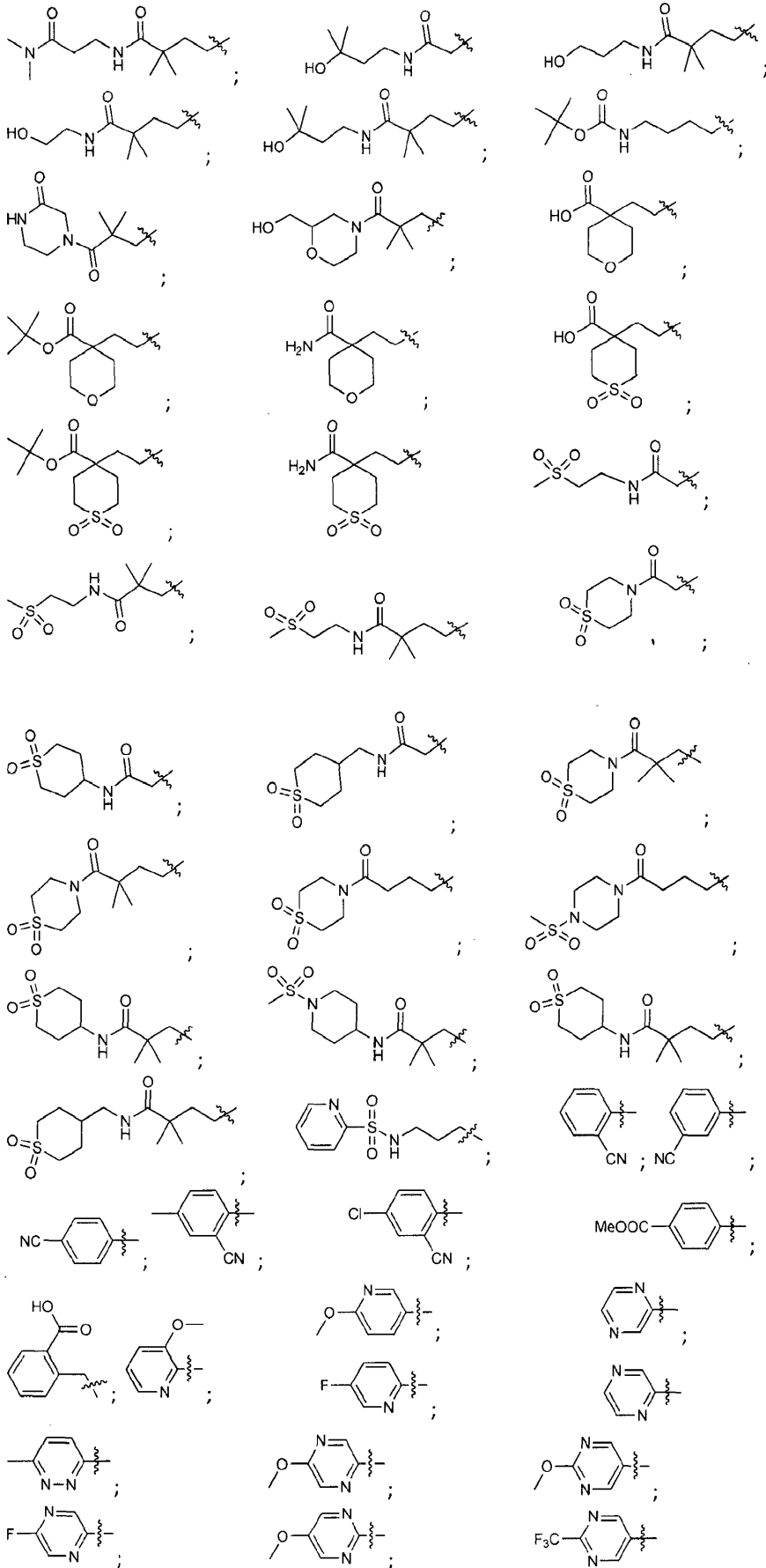


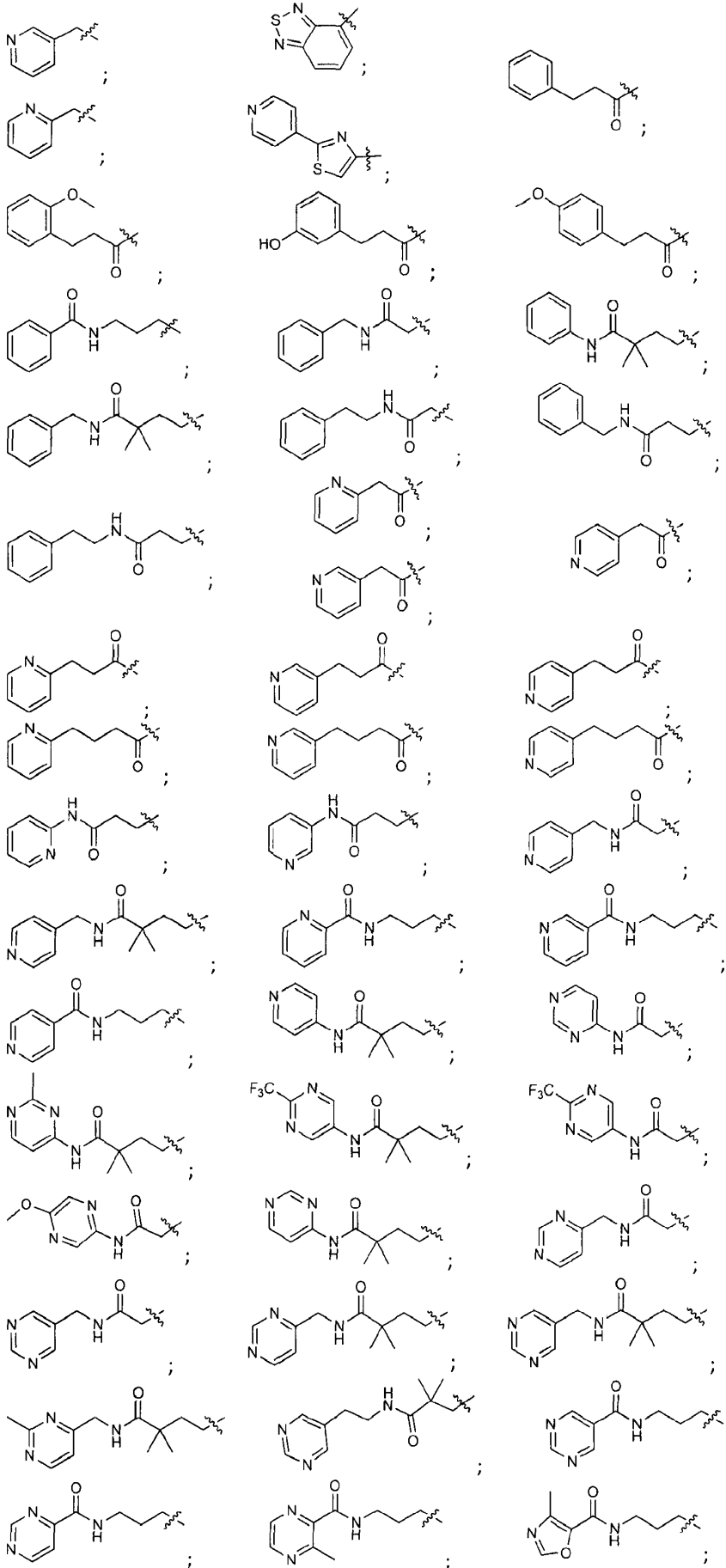
30

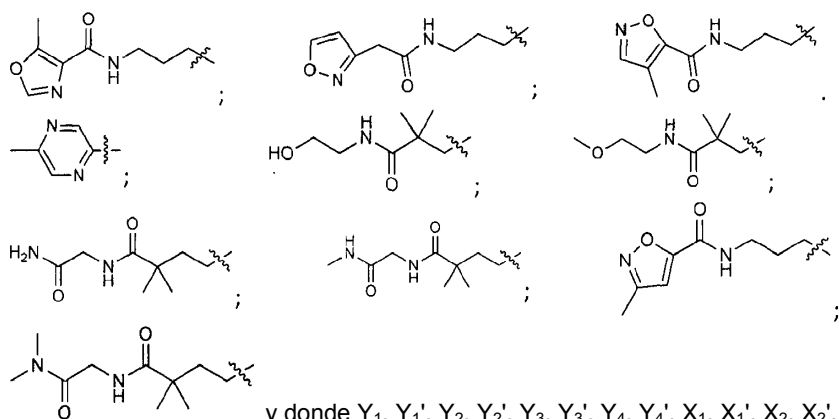


o de entre









y donde Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄, Y₄', X₁, X₁', X₂, X₂', X₃, X₃'

5

R₁, R₂ y R₃ tienen el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 9.

12. Un compuesto seleccionado de entre el grupo:

- (1; 2) (E)-1-[8-Bencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (3) (3,8-Dibencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina;
- (4; 5) (E)-1-(8-Dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (6) Amida del ácido 8-dimetilamino-N-etil-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;
- (7) (3-Bencil-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina;
- (8) Dimetil-[3-(piridin-4-ilmetil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina;
- (9) Amida del ácido 8-bencil-8-(dimetilamino)-N-etil-3-azaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;
- (10) [8-Bencil-3-(piridin-4-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina;
- (11; 12) (E)-1-[8-(Dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (13) (E)-1-[8-(Dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (14; 15) 2-Bencil-8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona;
- (16) [3-Bencil-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina;
- (17) [8-(Dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-fenilmetanona;
- (18) [8-Dimetilamino-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-piridin-3-ilmetanona;
- (19) [8-Dimetilamino-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-piridin-4-ilmetanona;
- (20) [8-Dimetilamino-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-piridin-2-ilmetanona;
- (21) Dimetil-[8-(5-metiltiofen-2-il)-3-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina;
- (22) Dimetil-[8-(5-metiltiofen-2-il)-3-(piridin-3-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina;
- (23) Dimetil-[8-(5-metiltiofen-2-il)-3-(piridin-4-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina;
- (24) [8-(Dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-fenilmetanona;
- (25) [8-(Dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-piridin-4-ilmetanona;
- (26) [8-(Dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-piridin-3-ilmetanona;
- (27) [8-(Dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-piridin-2-ilmetanona;
- (28; 29) Dimetil-[3-(piridin-4-ilmetil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina;
- (30) Dimetil-[3-(piridin-3-ilmetil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina;
- (31) Dimetil-(3-fenil-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina;
- (32) Éster terc-butílico del ácido 8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;
- (33) [8-(Dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-(1H-imidazol-1-il)-metanona;
- (34) [8-(Dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-(5-metiltiofen-2-il)-metanona;
- (35) Dimetil-[8-tiofen-2-il-3-(tiofen-2-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina;
- (36) Dimetil-[3-[(5-metiltiofen-2-il)-metil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina;
- (37) [8-(Dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-tiofen-2-ilmetanona;

- (38) [8-(Dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-(3-metiltiofen-2-il)-metanona;
- (39) [8-(Dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-(5-fluorotiofen-2-il)-metanona;
- (40) [3-[(5-Fluorotiofen-2-il)-metil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina;
- (41) [3-[(5-Fluoropiridin-3-il)-metil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina;
- (42) [3-[(2-Fluoropiridin-3-il)-metil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina;
- (43) [3-[(6-Fluoropiridin-3-il)-metil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina;
- (44) [3-[(5-Fluoropiridin-2-il)-metil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina;
- (45) [3-[(3-Fluoropiridin-4-il)-metil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina;
- (46) (3-Bencil-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina;
- (47) Dimetil-[3-(pirimidin-5-ilmetil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina;
- (48) Dimetil-[3-(pirimidin-4-ilmetil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina;
- (49) (8-Dimetilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-piridin-4-ilmetanona;
- (50) (8-Dimetilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-fenilmetanona;
- (51) (3-Bencil-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina;
- (52) (8-Dimetilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-piridin-2-ilmetanona;
- (53) (8-Dimetilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-piridin-3-ilmetanona;
- (54) Dimetil-[8-fenil-3-(piridin-4-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina;
- (55) Dimetil-[8-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina;
- (56) Dimetil-[8-fenil-3-(piridin-3-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina;
- (57) 5-[2-[8-(Dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-oxo-etil]-[1,3]dioxan-2-ona;
- (58) (E)-1-[8-(5-Clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (59) [3-Bencil-8-(5-clorotiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina;
- (60) [8-(5-Clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-fenilmetanona;
- (61) (E)-1-[8-(Dimetilamino)-8-(5-fluorotiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (62) [8-Dimetilamino-8-(5-fluorotiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-fenilmetanona;
- (63) [8-(Ciclohexilmetil)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-fenilmetanona;
- (64) [3-Bencil-8-(ciclohexilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina;
- (65) [8-(Ciclopentilmetil)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-fenilmetanona;
- (66) [3-Bencil-8-(ciclopentilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina;
- (67) (8-Ciclopentil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-fenilmetanona;
- (68) (3-Bencil-8-ciclopentil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina;
- (69; 70) [3-Bencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-fenilmetanona;
- (71; 72) [3-Bencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-tiofen-2-ilmetanona;
- (73; 74) (E)-1-[8-(Azetidin-1-il)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (75; 76) [8-(Azetidin-1-il)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-fenilmetanona;
- (77) 8-(Azetidin-1-il)-3-bencil-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decano;
- (78; 79) (E)-1-[8-(Azetidin-1-il)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (80; 81) [8-(Azetidin-1-il)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-fenilmetanona;
- (82; 83) 8-(Azetidin-1-il)-3-bencil-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decano;
- (84) 3-Bencil-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona;
- (85) 8-Dimetilamino-3-(piridin-4-ilmetil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona;
- (86; 87) 3,8-Dibencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona;
- (88; 89) 8-(Dimetilamino)-3-(piridin-4-ilmetil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- (90; 91) Éster terc-butílico del ácido 8-(dimetilamino)-2-oxo-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-carboxílico;

- (92; 93) 8-(Dimetilamino)-3-[(5-metiltiofen-2-il)-metil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- (94; 95) 8-(Dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-(tiofen-2-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- (96; 97) Éster terc-butílico del ácido 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-2-oxo-3-azaspiro[4.5]decan-3-carboxílico;
- (98; 99) 3-Bencil-8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- (100) 8-(Dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-(piridin-4-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- (101;102) 3-Bencil-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- (103;104) 8-(Dimetilamino)-8-fenil-3-(piridin-4-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- (105;106) 8-(Dimetilamino)-8-fenil-3-(tiofen-2-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- (107;108) 8-(Dimetilamino)-3-[(5-metiltiofen-2-il)-metil]-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- (109) 8-(Dimetilamino)-3-[(5-fluorotiofen-2-il)-metil]-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- (110) 3-[8-(Dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetilpropionamida;
- (111) 2-[8-(Dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-N,N-dimetilacetamida;
- (112) 1-(Azetidin-1-il)-2-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etanona;
- (113) 1-(Azetidin-1-il)-3-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-propan-1-ona;
- (114) 3-Bencil-8-ciclopentil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- (115) 8-(Dimetilamino)-3-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- (116) 8-(Dimetilamino)-3-[(1-metil-piperidin-4-il)-metil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- (117) 8-Dimetilamino-3-[2-(1-metil-azetidin-3-il)-etil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- (118) 8-Dimetilamino-3-[(1-metil-azetidin-3-il)-metil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- (119) 3-[8-(Dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilpropionamida;
- (120) [8-(Dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-tiofen-2-ilmetanona;
- (121) [8-(Dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-(5-metiltiofen-2-il)-metanona;
- (122) [8-(Dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-(5-fluorotiofen-2-il)-metanona;
- (123) 1-(8-Butil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2-(5-metiltiofen-2-il)-etanona;
- (124; 128) 3-Bencil-8-butil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona;
- (125) 1-[8-(Dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-(1-metil-piperidin-4-il)-etanona;
- (126) 1-[8-(Dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-(1-metil-piperidin-4-il)-etanona;
- (127) 1-[3-[8-(Dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metil]-azetidin-1-il]-etanona;
- (129) 1-[3-[8-(Dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metil]-azetidin-1-il]-etanona;
- (SC-1001) cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-piridin-2-il-acetamida;
- (SC-1002) cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-piridin-3-il-acetamida;
- (SC-1003) cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-[(1,1-dioxo-tian-4-il)-metil]-butiramida;
- (SC-1004) cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-pirimidin-5-il-butiramida;
- (SC-1005) cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-pirimidin-4-il-butiramida;
- (SC-1006) cis-2-[8-Dimetilamino-8-(3-metoxi-propil)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decan-2-il]-acetamida;
- (SC-1007) cis-3-[8-Dimetilamino-8-(3-metoxi-propil)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decan-2-il]-propionamida;
- (SC-1008) cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-pirazin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida;
- (SC-1009) cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-pirazin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida;
- (SC-1010) cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-pirazin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-butiramida;
- (SC-1011) cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida;
- (SC-1012) cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida;
- (SC-1013) cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-butiramida;

- (SC-1014) cis-N-Bencil-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida;
- (SC-1015) cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-metoxi-etil)-acetamida;
- (SC-1016) cis-N-(2-Cianoetil)-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida;
- (SC-1017) cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(3-metoxi-propil)-propionamida;
- (SC-1018) cis-N-(Ciano-metil)-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida;
- (SC-1019) cis-N-(2-Cianoetil)-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida;
- (SC-1020) cis-N-(Ciano-metil)-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida;
- (SC-1021) cis-N-(3-Ciano-propil)-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida;
- (SC-1022) cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-piridin-2-il-propionamida;
- (SC-1023) cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-feniletil)-propionamida;
- (SC-1024) cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-metoxi-etil)-propionamida;
- (SC-1025) cis-N-Bencil-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida;
- (SC-1026) cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(3-metoxi-propil)-acetamida;
- (SC-1027) cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-feniletil)-acetamida;
- (SC-1028) cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-piridin-3-il-propionamida;
- (SC-1029) cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-piridin-4-il-butiramida;
- (SC-1030) cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(pirimidin-4-il-metil)-butiramida;
- (SC-1031) cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(pirimidin-5-il-metil)-butiramida;
- (SC-1032) cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-pirimidin-4-il-acetamida;
- (SC-1033) cis-3-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-oxo-propionamida;
- (SC-1034) cis-3-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-3-oxo-propionamida;
- (SC-1035) cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida;
- (SC-1036) Amida del ácido cis-4-[2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico;
- (SC-1037) Amida del ácido cis-4-[2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-etil]-1,1-dioxo-tiano-4-carboxílico;
- (SC-1038) cis-N-(1-Ciano-ciclopropil)-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida;
- (SC-1039) cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(1,1-dioxo-tian-4-il)-2,2-dimetil-propionamida;
- (SC-1040) cis-8-Dimetilamino-2-[3-[2-(hidroximetil)-morfolin-4-il]-2,2-dimetil-3-oxopropil]-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1041) cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida;
- (SC-1042) Clorhidrato del ácido cis-4-(B-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-butírico
- (SC-1043) Clorhidrato del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propiónico
- (SC-1044) Clorhidrato del ácido cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butírico
- (SC-1045) Ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propiónico
- (SC-1046) Clorhidrato del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético
- (SC-1047) Clorhidrato del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propiónico
- (SC-1048) Clorhidrato del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético

- (SC-1049) Éster terc-butílico del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-carbámico
- (SC-1050) Éster metílico del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético
- (SC-1051) Éster terc-butílico del ácido cis-4-[2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico
- (SC-1052) Éster terc-butílico del ácido cis-4-[2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-etil]-1,1-dioxo-tiano-4-carboxílico
- (SC-1053) Éster metílico del ácido cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butírico
- (SC-1054) cis-8-Dimetilamino-8-fenil-2-(piridin-2-il-metil)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1055) cis-8-Dimetilamino-8-fenil-2-(piridin-3-il-metil)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1056) trans-8-Dimetilamino-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1057) trans-8-Dimetilamino-2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1058) trans-8-Dimetilamino-2-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1059) trans-8-Dimetilamino-2-(3-metoxi-piridin-2-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1060) trans-8-Dimetilamino-2-(5-metoxi-pirazin-2-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1061) trans-8-Dimetilamino-2-(5-metil-pirazin-2-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1062) trans-8-Dimetilamino-2-(5-fluoro-piridin-2-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1063) trans-8-Dimetilamino-8-fenil-2-pirazin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1064) trans-8-Dimetilamino-8-fenil-2-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1065) cis-5-Cloro-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-benzoniitrilo
- (SC-1066) cis-8-Dimetilamino-2-(6-metil-piridazin-3-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1067) cis-8-Dimetilamino-8-fenil-2-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1068) cis-2-([2,1,3]Benzothiadiazol-4-il)-8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1069) trans-8-Dimetilamino-2,8-difenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1070) cis-8-Dimetilamino-2,8-difenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
- (SC-1071) cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-benzoniitrilo
- (SC-1072) cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-benzoniitrilo
- (SC-1073) cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-benzoniitrilo
- (SC-1074) Éster metílico del ácido cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-benzoico
- (SC-1075) cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-5-metil-benzoniitrilo
- (SC-1076) Ácido cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-butírico
- (SC-1077) Ácido cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butírico
- (SC-1078) Éster metílico del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético
- (SC-1079) Éster metílico del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propiónico
- (SC-1080) Éster terc-butílico del ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético
- (SC-1081) Éster terc-butílico del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propiónico
- (SC-1082) cis-2,2-Dimetil-3-(8-metilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida;
- (SC-1083) cis-2-(8-Metilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida;
- (SC-1084) cis-3-(8-Metilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida;
- (SC-1085) 2,2,2-Trifluoroacetato de cis-4-(8-metilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-butiramida
- (SC-1086) 2,2,2-Trifluoroacetato de cis-2,2-dimetil-3-(8-metilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-

- azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida
- (SC-1087)** cis-2,2-Dimetil-4-(8-metilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-butiramida;
- (SC-1088)** trans-2,2-Dimetil-3-(8-metilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propionamida;
- (SC-1089)** Éster metílico del ácido cis-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-butírico;
- (SC-1090)** Éster metílico del ácido cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propiónico;
- (SC-1091)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida;
- (SC-1092)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-butiramida;
- (SC-1093)** Amida del ácido cis-1-[(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-metil]-ciclobutano-1-carboxílico;
- (SC-1094)** 2,2,2-Trifluoroacetato de cis-4-[8-dimetilamino-8-(3-metoxi-propil)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decan-2-il]-butiramida
- (SC-1095)** 2,2,2-Trifluoroacetato de cis-3-[8-dimetilamino-8-(3-metoxi-propil)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decan-2-il]-2,2-dimetil-propionamida
- (SC-1096)** 2,2,2-Trifluoroacetato de cis-4-[8-dimetilamino-8-(3-metoxi-propil)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decan-2-il]-2,2-dimetil-butiramida
- (SC-1097)** cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-pirazin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propionamida;
- (SC-1098)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-pirazin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida;
- (SC-1099)** 2,2,2-Trifluoroacetato de cis-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propionamida
- (SC-1100)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida;
- (SC-1101)** 2,2,2-Trifluoroacetato de trans-3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-piridin-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-propionamida
- (SC-1102)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-butiramida;
- (SC-1103)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-butiramida;
- (SC-1104)** Éster terc-butílico del ácido trans-4-bencil-8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico;
- (SC-1107)** Clorhidrato del ácido cis-2-[(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-metil]-benzoico;
- (SC-1108)** Clorhidrato del ácido trans-2-[(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-metil]-benzoico
- (SC-1109)** Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-piridin-2-sulfónico;
- (SC-1110)** cis-N-(3-Ciano-propil)-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida;
- (SC-1111)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-metil-butiramida;
- (SC-1112)** cis-8-Dimetilamino-2-[4-(4-metilsulfonyl-piperazin-1-il)-4-oxo-butil]-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona;
- (SC-1113)** cis-8-Dimetilamino-2-[4-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-4-oxo-butil]-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona;
- (SC-1114)** cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-hidroxi-metil-propil)-acetamida;
- (SC-1115)** cis-N-(1-Ciano-1-metil-etil)-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida;
- (SC-1116)** cis-N-(2-Ciano-2-metil-propil)-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida;
- (SC-1117)** cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-[2-(trifluorometil)-pirimidin-5-il]-acetamida;
- (SC-1118)** cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(piridin-4-il-metil)-acetamida;
- (SC-1119)** cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(pirimidin-4-il-metil)-

- acetamida;
- (SC-1120)** cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(pirimidin-5-il-metil)-acetamida;
- (SC-1123)** cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-metilsulfonil-etil)-acetamida;
- (SC-1124)** cis-8-Dimetilamino-2-[2-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-2-oxo-etil]-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona;
- (SC-1125)** cis-2-[[2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetil]amino]-N,N-dimetil-acetamida;
- (SC-1126)** cis-2-[[2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetil]amino]-acetamida;
- (SC-1127)** cis-2-[[2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetil]amino]-N-metil-acetamida;
- (SC-1128)** cis-2-[[2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetil]amino]-N,2-dimetil-propionamida;
- (SC-1129)** cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-[(dimetilcarbamoil)-metil]-N-metil-acetamida;
- (SC-1130)** cis-N-(Carbamoil-metil)-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-metil-acetamida;
- (SC-1131)** cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-metil-N-(metilcarbamoil-metil)-acetamida;
- (SC-1132)** cis-2-[[2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetil]-metil-amino]-N,2-dimetil-propionamida;
- (SC-1133)** cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-idroxi-etil)-2,2-dimetil-propionamida;
- (SC-1134)** cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-metoksi-etil)-2,2-dimetil-propionamida;
- (SC-1135)** cis-8-Dimetilamino-2-[3-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-2,2-dimetil-3-oxopropil]-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona;
- (SC-1136)** cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N,2,2-trimetil-propionamida;
- (SC-1137)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-fenil-butiramida;
- (SC-1138)** cis-N-Bencil-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida;
- (SC-1139)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(piridin-4-il-metil)-butiramida;
- (SC-1140)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-[(2-metil-pirimidin-4-il)-metil]-butiramida;
- (SC-1141)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-metoksi-etil)-2,2-dimetil-butiramida;
- (SC-1142)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-idroxi-2-metil-propil)-2,2-dimetil-butiramida;
- (SC-1145)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N,2,2-trimetil-butiramida;
- (SC-1146)** cis-N-(Ciano-metil)-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida;
- (SC-1147)** cis-N-(2-Cianoetil)-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida;
- (SC-1148)** cis-N-(Carbamoil-metil)-4-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-butiramida;
- (SC-1149)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(metilcarbamoil-metil)-butiramida;
- (SC-1150)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-[(dimetil-carbamoil)-metil]-2,2-dimetil-butiramida;
- (SC-1151)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-butiramida;
- (SC-1152)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(1,1-dioxo-tian-4-il)-2,2-

- dimetil-butiramida;
- (SC-1153)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-[(1,1-dioxo-tian-4-il)-metil]-2,2-dimetil-butiramida;
- (SC-1154)** cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-metil-propionamida;
- (SC-1155)** cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2-piridin-2-il-etanona;
- (SC-1156)** cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2-piridin-3-il-etanona;
- (SC-1157)** cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2-piridin-4-il-etanona;
- (SC-1158)** cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-piridin-2-il-propan-1-ona;
- (SC-1159)** cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-piridin-3-il-propan-1-ona;
- (SC-1160)** cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-piridin-4-il-propan-1-ona;
- (SC-1161)** cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-4-piridin-2-il-butan-1-ona;
- (SC-1162)** cis-N-[3-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-oxo-propil]-acetamida;
- (SC-1163)** cis-N-[2-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2-oxo-etil]-acetamida;
- (SC-1164)** cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-fenil-propan-1-ona;
- (SC-1165)** cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-(2-metoxifenil)-propan-1-ona;
- (SC-1166)** cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-(3-metoxifenil)-propan-1-ona;
- (SC-1167)** cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-propan-1-ona;
- (SC-1168)** cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-4-piridin-4-il-butan-1-ona;
- (SC-1169)** cis-1-(8-Dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-4-piridin-3-il-butan-1-ona;
- (SC-1170)** Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-piridin-2-carboxílico;
- (SC-1171)** Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-piridin-3-carboxílico;
- (SC-1172)** Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-piridin-4-carboxílico;
- (SC-1173)** Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-pirimidin-5-carboxílico;
- (SC-1174)** Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-5-metil-oxazol-4-carboxílico;
- (SC-1175)** Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-pirimidin-4-carboxílico;
- (SC-1176)** Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-3-metil-pirazin-2-carboxílico;
- (SC-1177)** Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-3-metil-isoxazol-5-carboxílico;
- (SC-1178)** cis-N-[3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-benzamida;
- (SC-1179)** cis-8-Dimetilamino-2-[2,2-dimetil-3-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona;
- (SC-1180)** cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(1,1-dioxo-tian-4-il)-acetamida;
- (SC-1181)** cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(2-metilsulfonil-etil)-propionamida;
- (SC-1182)** cis-8-Dimetilamino-2-[2,2-dimetil-3-oxo-3-(3-oxo-piperazin-1-il)-propil]-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona;
- (SC-1183)** cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-[(1,1-dioxo-tian-4-il)-metil]-acetamida;
- (SC-1184)** cis-3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2,2-dimetil-N-(2-pirimidin-5-il-etil)-propionamida;
- (SC-1185)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-butiramida;
- (SC-1186)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(3-hidroxipropil)-2,2-dimetil-

- butiramida;
- (SC-1187)** cis-4-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2,2-dimetil-butiramida;
- (SC-1189)** cis-8-Dimetilamino-2-[4-(1,1-dioxo-[1,4]tiazinan-4-il)-3,3-dimetil-4-oxobutil]-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona;
- (SC-1190)** cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(5-metoxi-pirazin-2-il)-acetamida;
- (SC-1191)** cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-(3-hidroxi-3-metil-butil)-acetamida;
- (SC-1192)** cis-N-[3-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-2-isoxazol-3-il-acetamida;
- (SC-1193)** Amida del ácido cis-N-[3-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-propil]-4-metil-isoxazol-5-carboxílico;
- (SC-1194)** 2,2,2-Trifluoroacetato del ácido cis-4-[2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico
- (SC-1195)** 2,2,2-Trifluoroacetato del ácido cis-4-[2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-etil]-1,1-dioxo-tiano-4-carboxílico
- (SC-1198)** cis-N-Butil-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida;
- (SC-1199)** cis-N-(Ciclopropil-metil)-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acetamida;
- (SC-1200)** cis-2-(8-Dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-N-propil-acetamida;
- (SC-1201)** Ácido cis-2-(8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-acético
- (SC-1202)** 2-((trans-8-(dimetilamino)-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)metil)benzoato de metilo;

en forma de un estereoisómero individual o mezcla del mismo, el compuesto libre y/o su sal y/o solvato fisiológicamente aceptable.

- 5 13. Un medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 en forma de un estereoisómero individual o mezcla del mismo, el compuesto libre y/o su sal y/o solvato fisiológicamente aceptable, y opcionalmente aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados y/u opcionalmente compuestos activos adicionales.
- 10 14. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 en forma de un estereoisómero individual o mezcla del mismo, el compuesto libre y/o su sal y/o solvato fisiológicamente aceptable para el uso en el tratamiento de dolor.
15. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 en forma de un estereoisómero individual o mezcla del mismo, el compuesto libre y/o su sal y/o solvato fisiológicamente aceptable para el uso en el tratamiento de estados de ansiedad, de estrés y síndromes asociados con estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síntomas de abstinencia, consumo abusivo y dependencia de alcohol y/o drogas fármacos y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, acúfenos, prurito, migraña, deterioro de la audición, ausencia de motilidad intestinal, deterioro en la ingesta de alimentos, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico o para coadministración en tratamiento con un analgésico opiode o con un anestésico, para diuresis o antinatriuresis, ansiólisis, para modulación de la actividad motora, para modulación de la secreción de neurotransmisores y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas asociadas con los mismos, para
- 25 tratamiento de síntomas de abstinencia y/o para reducción de la adicción potencial de opiodes.