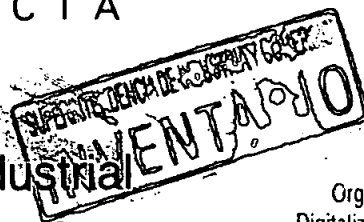


310 4000

IC

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organización y
Digitalización CS

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

09 - 3209

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO - "Derivados de Azaindol
Espirocíclicos"

5. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE GRUNENTHAL GmbH

DOMICILIO AACHEN, ALEMANIA

74. APODERADO Humberto Rubio Camacho
Cod 4134

22. BOGOTÁ, D. C., 16 de Enero / 2009



PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

Capítulo II

SOLICITANTE Nombre y **GRÜNENTHAL GmbH**
(71) Dirección: **Zieglerstrasse 6, 52078**
AACHEN, ALEMANIA.
Lugar de
Constitución: **AACHEN, ALEMANIA**

REPRESENTANTE Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17'192.062**
(74) Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) Nombre y
(72) Dirección: **VER ANEXO**

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2007/006326** Fecha **17 DE JULIO DE 2007**
Publicación Internacional No. **WO 2008/009416** Fecha **24 DE ENERO DE 2008**

TITULO (54) **"Derivados de Azaindol Espirocíclicos"**

Clasificación Internacional (51) **C03D 491/14 ; A61K 31/456**

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI ☒ NO	ALEMANIA	18/07/2006	10 2006 033 114.1

Comprobante de pago No. **09-2,445** Fecha: **13 de enero de 2.009**
09-2,448 **13 de enero de 2.009**

Bap

ANEXO INVENTORES

- 1) Saskia ZEMOLKA**
Victoriastrasse 56,
52066 Aachen, Alemania
- 2) Stefan SCHUNK**
Augustastrasse 9,
52070 Aachen, Alemania
- 3) Ellen BERGRATH**
Ringstrasse 33,
52146 Würselen, Alemania
- 4) Babette-Yvonne KÖGEL**
Am Daens 28,
52379 Langerwehe-Hamich, Alemania
- 5) Werner ENGLBERGER**
Sonnenweg 1,
52223 Stolberg, Alemania
- 6) Klaus LINZ**
Huppen-bergstrasse 36B,
53343 Wachtberg, Alemania
- 7) Hans SCHICK**
Parkstrasse 36,
13086 Berlin, Alemania

3.

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE: **GRÜNENTHAL GmbH**

(30) PRIORIDAD: **ALEMANA**

(31) No. DE SOLICITUD: **10 2006 033 114.1** (72) INVENTORES:

**Saskia ZEMOLKA
Stefan SCHUNK
Ellen BERGRATH
Babette-Yvonne KÖGEL
Werner ENGLBERGER
Klaus LINZ
Hans SCHICK**

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: **18 DE JULIO DE 2006**

(33) PAÍS:

(74) APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/006326 Fecha 17 DE JULIO DE 2007

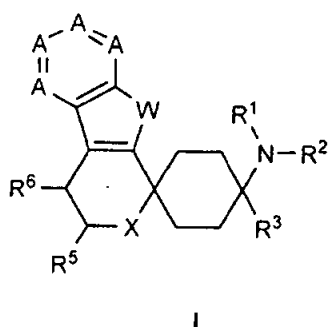
Publicación Internacional No. WO 2008/009416 Fecha 24 DE ENERO DE 2008

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "Derivados de Azaindol Espirocíclicos"

RESUMEN:

Derivados de azaindol espirocíclicos de la fórmula general (I):



Donde

A representa N o CR⁷⁻¹⁰, donde A es al menos una vez N y a lo sumo dos veces N;

W representa NR⁴;

X representa NR¹⁷, O o S;

R¹ y R², independientemente entre sí, representan H, alquilo-C₁₋₅, cada vez saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; cicloalquilo-C₃₋₈, cada vez sustituido una vez o varias veces o sin sustituir o arilo, cicloalquilo-C₃₋₈ o heteroarilo enlazado a través de alquilo-C₁₋₃, cada vez sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; o los radicales R¹ y R² juntos representan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆.

ANEXOS

- X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- X Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. *Copia autentica reposa en el Exp 02-113541*
- X Poderes, si fuere el caso. *Copia autentica reposa en el Exp 02-113541*
- Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- Declaraciones
- X Copia de la publicación PCT
- X Copia informe búsqueda internacional.
- Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Copia del informe del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional (IPEA). (Incluye anexos)
- Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
- Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
- De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- Arte final 12 x 12
- De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- X Otros *Recibo excedente Reivindicaciones.*

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.

Patente de Invención
"Derivados de Azúcar de
Espirrociclicos".

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 2,445
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-003209-00000-0000

Fecha: 2009-01-16 10:45:20 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 168

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO & CIA ABOG	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80659530	13/01/2009	2,404,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.

Reivindicaciones Adicionales
Patente de Invención:
"Derivados de Azgindol
Epirociclicos".

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 2,448
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-003209-00000-0000

Fecha: 2009-01-16 10:45:20
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 168

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO & CIA ABOG	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80659530	13/01/2009	2,404,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR	75,000.00
		TOTAL :	\$ 75,000.00

SON: SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Januar 2008 (24.01.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/009416 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 491/14 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/006326

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Juli 2007 (17.07.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 033 114.1 18. Juli 2006 (18.07.2006) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZEMOLKA, Saskia
[DE/DE]; Victoriastrasse 56, 52066 Aachen (DE).
SCHUNK, Stefan [DE/DE]; Augustastrasse 9, 52070
Aachen (DE). BERGRATH, Ellen [DE/DE]; Ringstrasse
33, 52146 Würselen (DE). KÖGEL, Babette-Yvonne
[DE/DE]; Am Daens 28, 52379 Langerwehe-Hamich
(DE). ENGLBERGER, Werner [DE/DE]; Sonnenweg 1,
52223 Stolberg (DE). LINZ, Klaus [DE/DE]; Huppen-
bergstrasse 36B, 53343 Wachtberg (DE). SCHICK, Hans
[DE/DE]; Parkstrasse 36, 13086 Berlin (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: GRÜNENTHAL GMBH;
Stabsstelle Patente, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SPIROCYCLIC AZAINDOLE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SPIROCYCLISCHE AZAINDOL-DERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to substituted azaindole derivatives, to methods for the production thereof, to medicaments containing said compounds and to the use of substituted azaindole derivatives for producing medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Azaindolderivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten Azaindolderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.

WO 2008/009416 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/006326

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D491/14 A61K31/438 A61P25/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/043967 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; AULENBACHER OTTO [DE]; SUND) 27 May 2004 (2004-05-27) cited in the application Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-18
A	WO 2005/063769 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; SCHI) 14 July 2005 (2005-07-14) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-18
A	WO 2005/066183 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; SCHI) 21 July 2005 (2005-07-21) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-18
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 November 2007

Date of mailing of the international search report

06/12/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/006326

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2006/108565 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; FRIDERICHs ELMAR [DE]; KOEGEL BABETTE-YVONNE [D]) 19 October 2006 (2006-10-19) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. -----	1-18
A	EP 1 142 587 A (MEIJI SEIKA KAISHA [JP]) 10 October 2001 (2001-10-10) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/006326

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004043967 A	27-05-2004	AU 2003296563 A1	03-06-2004
		BR 0315296 A	30-08-2005
		CA 2505555 A1	27-05-2004
		CN 1735619 A	15-02-2006
		DE 10252667 A1	27-05-2004
		EP 1560835 A1	10-08-2005
		JP 2006508114 T	09-03-2006
		KR 20050074579 A	18-07-2005
		MX PA05004959 A	02-08-2005
		US 2006004034 A1	05-01-2006
		ZA 200504725 A	30-08-2006
WO 2005063769 A	14-07-2005	AR 046794 A1	21-12-2005
		CA 2550892 A1	14-07-2005
		DE 10360793 A1	28-07-2005
		EP 1697379 A1	06-09-2006
		JP 2007515447 T	14-06-2007
		US 2005187281 A1	25-08-2005
WO 2005066183 A	21-07-2005	AR 047163 A1	11-01-2006
		AU 2004312147 A1	21-07-2005
		CA 2550868 A1	21-07-2005
		CN 1922189 A	28-02-2007
		DE 10360792 A1	28-07-2005
		EP 1725567 A1	29-11-2006
		JP 2007515446 T	14-06-2007
		KR 20070014117 A	31-01-2007
		MX PA06007171 A	23-08-2006
		US 2005192333 A1	01-09-2005
WO 2006108565 A	19-10-2006	DE 102005016460 A1	19-10-2006
EP 1142587 A	10-10-2001	AU 1691500 A	31-07-2000
		CA 2356269 A1	06-07-2000
		WO 0038720 A1	06-07-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/006326

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D491/14 A61K31/438 A61P25/04		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K A61P		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/043967 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; AULENBACHER OTTO [DE]; SUND) 27. Mai 2004 (2004-05-27) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-18
A	WO 2005/063769 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; SCHI) 14. Juli 2005 (2005-07-14) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-18
A	WO 2005/066183 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; SCHI) 21. Juli 2005 (2005-07-21) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-18
-/--		
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 27. November 2007		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 06/12/2007
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Weisbrod, Thomas

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/006326

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	WO 2006/108565 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; FRIDERICHs ELMAR [DE]; KOEGEL BABETTE-YVONNE [D]) 19. Oktober 2006 (2006-10-19) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-18
A	EP 1 142 587 A (MEIJI SEIKA KAISHA [JP]) 10. Oktober 2001 (2001-10-10) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-18

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/006326

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004043967 A	27-05-2004	AU 2003296563 A1	03-06-2004
		BR 0315296 A	30-08-2005
		CA 2505555 A1	27-05-2004
		CN 1735619 A	15-02-2006
		DE 10252667 A1	27-05-2004
		EP 1560835 A1	10-08-2005
		JP 2006508114 T	09-03-2006
		KR 20050074579 A	18-07-2005
		MX PA05004959 A	02-08-2005
		US 2006004034 A1	05-01-2006
		ZA 200504725 A	30-08-2006
WO 2005063769 A	14-07-2005	AR 046794 A1	21-12-2005
		CA 2550892 A1	14-07-2005
		DE 10360793 A1	28-07-2005
		EP 1697379 A1	06-09-2006
		JP 2007515447 T	14-06-2007
		US 2005187281 A1	25-08-2005
WO 2005066183 A	21-07-2005	AR 047163 A1	11-01-2006
		AU 2004312147 A1	21-07-2005
		CA 2550868 A1	21-07-2005
		CN 1922189 A	28-02-2007
		DE 10360792 A1	28-07-2005
		EP 1725567 A1	29-11-2006
		JP 2007515446 T	14-06-2007
		KR 20070014117 A	31-01-2007
		MX PA06007171 A	23-08-2006
		US 2005192333 A1	01-09-2005
WO 2006108565 A	19-10-2006	DE 102005016460 A1	19-10-2006
EP 1142587 A	10-10-2001	AU 1691500 A	31-07-2000
		CA 2356269 A1	06-07-2000
		WO 0038720 A1	06-07-2000

DERIVADOS DE AZAINDOL ESPIROCÍCLICOS

MEMORIA DESCRIPTIVA

5 La presente invención se refiere a derivados de
azaindol espirocíclicos y sustituidos, procedimientos para su
preparación, composiciones farmacéuticas que contienen estos
compuestos y el uso de derivados de azaindol espirocíclicos y
sustituidos para la preparación de composiciones farmacéuti-
10 cas.

El tratamiento de condiciones de dolor crónicas y
no crónicas posee una gran importancia en la medicina. Existe
una necesidad mundial de terapias de dolor eficaces. En nume-
rosos trabajos científicos se encuentra documentada la urgen-
15 te necesidad de acción de un tratamiento de condiciones de
dolor crónicas y no crónicas, adecuado para el paciente y
orientado a un objetivo, por lo que aquí cabe entender el
tratamiento de dolor como eficaz y satisfactorio para los pa-
cientes; dichos trabajos surgieron recientemente en el campo
20 de analgésicos aplicados o bien de investigación básica acer-
ca de la nocicepción.

En la terapia de los dolores fuertes hasta muy in-
tensos, los opioides μ clásicos como la morfina son eficaces
y de gran importancia para la terapia de dolor. Sin embargo,
25 también puede ser ventajoso influir sobre otros receptores
opioides junto con el receptor opioide μ , especialmente sobre
el receptor ORL-1, ya que los opioides μ puros también pre-

sentan efectos secundarios indeseados como estreñimiento y depresión respiratoria y, a la vez, pueden llevar a la dependencia. También los receptores opiodes δ , κ y ORL-1 intervienen en los eventos de dolor (Opioids: Introduction, pág. 127-150, Further Opioid Receptors, 455-476 en: Analgesics - From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley, VCH, 2002).

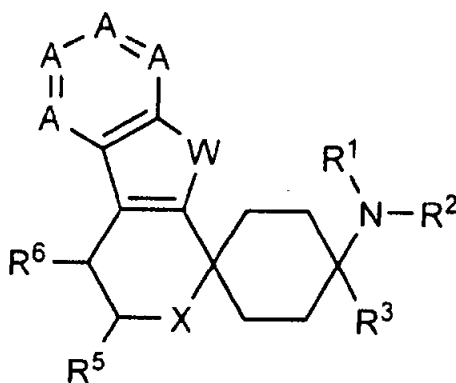
Además, el receptor ORL-1 también interviene en la regulación de otros procesos fisiológicos y patológicos. Entre ellos se cuentan, entre otros, el aprendizaje y la formación de la memoria (Manabe et al., Nature, 394, 1997, pág. 577-581), alcance de la voz (Nishi et al., EMBO J., 16, 1997, pág. 1858-1864) así como en varios otros procesos. En un artículo general de Calo et al. (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261-1283) se proporciona una síntesis acerca de las indicaciones o procedimientos biológicos, en los cuales el receptor ORL-1 desempeña un papel o, muy probablemente, podría desempeñarlo. Entre otros se mencionan: analgesia, estimulación y regulación de la ingesta de alimentos, influencia sobre los agonistas μ , tales como morfina, tratamiento de síntomas de abstinencia, reducción de la capacidad de provocar adicción por parte de opioides, ansiólisis, modulación de la actividad motora, trastornos cognitivos, epilepsia, modulación del reparto de neurotransmisores, especialmente de glutamato, serotonina y dopamina y las enfermedades neurodegenerativas relacionadas, influjo del sistema cardiovascular, desencadenamiento de una erección, diuresis, antinatriuresis, mantención

de los electrolitos, presión arterial, enfermedades con retención de líquido, motilidad intestinal (diarrea), efecto de relajación sobre las vías respiratorias, *Mikturations reflex* (incontinencia urinaria). Además, se discute el uso de agonistas y antagonistas como agentes anoréxicos, analgésicos (también en administración conjunta con opioides) o nootrópicos.

Del estado de la técnica (WO 04043967) se conocen compuestos que se utilizan por su estructura y que poseen una gran afinidad al receptor ORL-1 y al receptor opioide μ . Sin embargo, en tales compuestos el heterociclo aromático es un anillo indol, en el cual no se puede reemplazar el átomo de carbono por un átomo de nitrógeno.

Un objetivo de la presente invención fue poner a disposición otras composiciones farmacéuticas que actúen sobre el sistema receptor opioide y que por ello sirvan como composiciones farmacéuticas especialmente para el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con dicho sistema o que sean útiles en la aplicación de las correspondientes indicaciones.

En consecuencia, un objeto de la invención lo constituyen los derivados de azaindol espirocíclicos de la fórmula general (I):



I

donde

A representa N o CR^{7-10} , donde A es al menos una vez N y a lo sumo dos veces N;

5 W representa NR^4 ;

X representa NR^{17} , O o S;

R^1 y R^2 , independientemente entre sí, representan H, alquilo- C_{1-5} , cada vez saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; 10 cicloalquilo- C_{3-8} , cada vez sustituido una vez o varias veces o sin sustituir o arilo, cicloalquilo- C_{3-8} o heteroarilo enlazado a través de alquilo- C_{1-3} , cada vez sustituido una vez o varias veces o sin sustituir;

o los radicales R^1 y R^2 juntos representan 15 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$

donde R^{11} significa H, alquilo- C_{1-5} , cada vez saturado o insaturado, ramificado o lineal, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; arilo o heteroarilo, cada vez sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; o arilo, 20 cicloalquilo- C_{3-8} o heteroarilo enlazado a través de alquilo- C_{1-3} , cada vez sustituido una vez o varias veces o sin susti-

tuir; C(O)fenilo, C(O)heteroarilo, C(O)-alquilo-C₁₋₅, cada vez sustituido o sin sustituir;

R³ representa alquilo-C₁₋₈, cada vez saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; cicloalquilo-C₃₋₈, cada vez sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; arilo o heteroarilo, cada vez insustituido o sustituido una vez o varias veces; arilo, heteroarilo o cicloalquilo-C₃₋₈ enlazado a través de un grupo alquilo-C₁₋₃, cada vez insustituido o sustituido una vez o varias veces;

R⁴ representa H, alquilo-C₁₋₅, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sin sustituir o sustituido una o varias veces; arilo o heteroarilo, cada vez sustituido o sin sustituir; arilo, heteroarilo o cicloalquilo enlazado a través de un grupo alquilo-C₁₋₃; COR¹²; SO₂R¹²,

donde R¹² representa H, alquilo-C₁₋₅, cada vez saturado o insaturado, ramificado o lineal, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; cicloalquilo-C₃₋₈, cada vez saturado o insaturado, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; arilo o heteroarilo, cada vez sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; o arilo, heteroarilo o cicloalquilo-C₃₋₈ enlazado a través de alquilo-C₁₋₃, cada vez sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵;

R⁵ representa =O; H; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; alquilo-C₁₋₅, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; cicloalquilo-C₃₋₈, saturado o insaturado, sustituido una vez o varias veces o sin sus-

tituir; arilo o heteroarilo sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; o arilo, heteroarilo o cicloalquilo-C₃₋₈ enlazado a través de un grupo alquilo-C₁₋₃, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir;

5 R⁶ representa H, F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo-C₁₋₅, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; cicloalquilo-C₃₋₈, saturado o insaturado, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; arilo o heteroarilo, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; o
10 arilo, heteroarilo o cicloalquilo-C₃₋₈ enlazado a través de alquilo-C₁₋₃, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir,

 o R⁵ y R⁶ juntos significan (CH₂)_n, donde n es 2, 3,
15 4, 5 ó 6, donde cada átomo de hidrógeno se puede reemplazar por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN o alquilo-C₁₋₅;

 R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰, independientemente entre sí, representan H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo-C₁₋₅, cicloalquilo-C₃₋₈, sin sustituir o sustituido una vez o varias veces; arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido una vez o varias veces; o arilo, heteroarilo o cicloalquilo-C₃₋₈ enlazado a través de alquilo-C₁₋₃, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir;

 donde R¹³ significa H, alquilo-C₁₋₅, cada vez saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una vez o varias veces; arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido una vez o varias veces; o arilo, heteroarilo,

rilo o cicloalquilo-C₃₋₈ enlazado a través de alquilo-C₁₋₃, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir;

R¹⁴ y R¹⁵, independientemente entre sí, significan H, alquilo-C₁₋₅, cada vez saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una vez o varias veces; o cicloalquilo-C₃₋₈, cada vez saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o varias veces; arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido una vez o varias veces; o arilo, heteroarilo o cicloalquilo-C₃₋₈ enlazado a través de alquilo-C₁₋₃, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir;

o R¹⁴ y R¹⁵ forman juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆, donde R¹⁶ significa H, alquilo-C₁₋₅, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una vez o varias veces;

R¹⁷ representan H, alquilo-C₁₋₈, saturado o insaturado, ramificado o lineal; COR¹² o SO₂R¹²,

en forma de su racemato, enantiómero, diastereómero, mezclas de enantiómeros o diastereómeros o de un único enantiómero o diastereómero; de las bases y/o sales de los ácidos fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de acuerdo con la invención exhiben una buena unión al receptor opioide μ y al receptor ORL-1.

Dentro del contexto de esta invención, las expresiones "alquilo-C₁₋₈", "alquilo-C₁₋₃" y "alquilo-C₁₋₅" comprenden radicales hidrocarburo acíclicos, saturados o insaturados, que pueden ser lineales o estar ramificados, insustituidos o sustituidos una vez o varias veces, con 1 hasta 8, o

bien, 1 hasta 3 átomos de C, o bien, 1 hasta 5 átomos de C, es decir, alcanilo-C₁₋₈, alqueno-C₂₋₈ y alquino-C₂₋₈, o bien, alcanilo-C₁₋₃, alqueno-C₂₋₃ y alquino-C₂₋₃, o bien, alcanilo-C₁₋₅, alqueno-C₂₋₅ y alquino-C₂₋₅. Por ello, los

5 alquenos exhiben al menos un enlace doble C-C, mientras los alquinos exhiben al menos un enlace triple C-C. Ventajosamente, el alquilo se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, n-

10 hexilo, 2-hexilo, n-heptilo, n-octilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo; etileno (vinilo), etino, propeno (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propino (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), buteno, butino, penteno, pentino, hexeno, hexino, hepteno, heptino, octeno y octino. Muy beneficiosos resultan el metilo, etilo, n-propilo, n-butilo,

15 sec-butilo e iso-butilo.

Para los propósitos de esta invención, la expresión "cicloalquilo" o "cicloalquilo-C₃₋₈" significa hidrocarburos cíclicos con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, donde los

20 hidrocarburos pueden estar saturados o insaturados (pero no pueden ser aromáticos), sin sustituir o sustituidos una vez o varias veces. En relación con el cicloalquilo, el término comprende también cicloalquilos saturados e insaturados (pero no aromáticos), en los cuales uno o dos átomos de carbono es-

25 tán sustituidos por un heteroátomo S, N u O. Beneficioso resulta el cicloalquilo-C₃₋₈, proveniente del grupo formado por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-

heptilo, ciclooctilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también por tetrahidropirani-
lo, dioxanilo, dioxolanilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazi-
nilo, pirazolinonilo y pirrolidinilo. Muy beneficiosos resul-
5 tan el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Dentro del contexto de esta invención, la expresión
"arilo" implica hidrocarburos aromáticos, entre ellos, feni-
los y naftilos. Los radicales arilo también se pueden conden-
sar con otros sistemas de anillo aromáticos, saturados o in-
10 saturados (parcialmente). Cada radical arilo puede presentar-
se de una forma insustituida o sustituida una o varias veces,
donde los sustituyentes arilo pueden ser iguales o diferentes
y ubicarse en cualquier posición posible del arilo. Ventajosa-
mente, el arilo se selecciona del grupo compuesto por feni-
15 lo, 1-naftilo, 2-naftilo, los cuales cada vez pueden encon-
trarse sin sustituir o sustituidos una o varias veces. Muy
ventajoso resulta el radical fenilo.

El término "heteroarilo" representa un radical cí-
clico y aromático de 5, 6 ó 7 miembros, el cual comprende al
20 menos 1 heteroátomo, opcionalmente 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos,
donde los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes y el
heterociclo puede encontrarse sin sustituir o sustituido una
o varias veces; en el caso de la sustitución en el heteroci-
clo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y ubi-
25 carse en cualquier posición posible del heteroarilo. El hete-
rociclo también puede ser parte de un sistema bicíclico o po-
licíclico. Los heteroátomos preferidos son el oxígeno, el ni-

trógeno y el azufre. Se prefiere que el radical heteroarilo se seleccione del grupo formado por pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, 5 benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazoilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, triazolilo u 10 oxadiazolilo, donde la unión a los compuestos de la estructura general (I) se puede realizar a través de cualquier miembro posible del anillo del radical heteroarilo. Se prefiere el piridilo, furilo, tienilo, indolilo, benzotienilo, pirrolilo, triazolilo e isoxazolilo, muy especialmente el piridilo, 15 tienilo, benzotienilo y triazolilo.

Para los propósitos de la presente invención, la expresión "arilo o heteroarilo enlazado a través de alquilo-C₁₋₃" implica que el alquilo-C₁₋₃, el arilo o bien el heteroarilo tienen los significados anteriormente definidos y el radical 20 arilo o bien heteroarilo está unido a través de un grupo alquilo-C₁₋₃ al compuesto de la estructura general (I). Dentro del contexto de esta invención son muy ventajosos el bencilo y fenetilo.

Dentro del contexto de esta invención y en relación 25 con "alquilo" o "cicloalquilo", bajo el concepto de "sustituido" se entiende la sustitución de un radical hidrógeno con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo-C₁₋₆, NH-alquilo-C₁₋₆-OH,

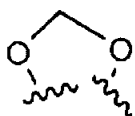
N(alquilo-C₁₋₆)₂, N(alquilo-C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo-C₁₋₆, S-bencilo, OCF₃, O-alquilo-C₁₋₆, OH, O-alquilo-C₁₋₆-OH, =O, alquilo-C₁₋₆, bencilo, O-bencilo, O-fenilo, C(=O)alquilo-C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo-C₁₋₆, donde bajo el concepto "radicales varias veces sustituidos" cabe entender aquellos radicales que se encuentran sustituidos varias veces, por ejemplo, dos o tres veces, ya sea en distintos átomos o en átomos similares, por ejemplo, tres veces sustituido en el mismo átomo C, como en el caso de CF₃ o -CH₂CF₃ o en posiciones distintas, como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CH-CHCl₂. La sustitución múltiple se puede llevar a cabo con el mismo sustituyente o con sustituyentes distintos. Preferentemente para los propósitos de la presente invención y en relación con el alquilo, la expresión "sustituido una vez o varias veces" implica la sustitución con COOCH₃, OCH₃, OH, COOC₂H₅, F o Cl.

Para los propósitos de la presente invención y con respecto a los términos "arilo" y "heteroarilo", cabe entender bajo el concepto de "sustituido una vez o varias veces" la sustitución que se lleva a cabo una vez o varias veces, por ejemplo, dos, tres o cuatro veces, de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema de anillo por parte de F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo-C₁₋₆, NH-alquilo-C₁₋₆-OH, N(alquilo-C₁₋₆)₂, N(alquilo-C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo-C₁₋₆, OH, O-alquilo-C₁₋

6, O-alquilo-C₁₋₆-OH, C(=O)alquilo-C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo-C₁₋₆, CF₃, OCF₃, alquilo-C₁₋₆, en un átomo u, opcionalmente, en distintos átomos (donde un sustituyente, opcio-



nalmente, puede estar por su parte sustituido). Por ello, la sustitución múltiple se lleva a cabo con el mismo sustituyente o con distintos sustituyentes. Por lo tanto, para "arilo" y "heteroarilo" se prefieren los sustituyentes -F, -Cl, -CF₃,
 5 -O-CH₃, OH, metilo, etilo, n-propilo, nitro, ter-butilo



y -CN. En especial se prefiere -F y -Cl.

Dentro del contexto de la presente invención, bajo la expresión "una sal formada con un ácido fisiológicamente aceptable" comprende sales de la sustancia activa correspondiente con ácidos inorgánicos o bien orgánicos, que son fisiológicamente aceptables o tolerables, especialmente al aplicarse en humanos y/o mamíferos en general. Se prefiere el clorhidrato, el citrato, el hemicitrato y el metanosulfonato. Muy especialmente se prefiere el metanosulfonato. Ejemplos de ácidos fisiológicamente aceptables son:
 10 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ⁶-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacarínico), ácido monometilsebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexan-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ó 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetil-benzoico, ácido α-lipónico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico
 20 y/o ácido aspártico. Se prefiere el ácido cítrico, metano-

sulfónico y clorhídrico. Muy especialmente se prefiere el ácido metanosulfónico.

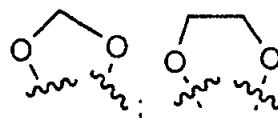
Bajo la designación $(CH_2)_{3-6}$, o bien, $(CH_2)_{4-5}$ se entiende $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ o bien $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$.

Se prefieren los compuestos de la fórmula general (I), donde los radicales A, W, X y R^{1-17} tienen los significados anteriormente señalados,

10 donde

los anteriormente citados radicales alquilo- C_{1-8} , alquilo- C_{1-5} , alquilo- C_{1-3} , o bien alquilenos- C_{1-3} , o bien cicloalquilo- C_{3-8} , cada vez pueden estar una o varias veces sustituidos con F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , NH-alquilo- C_{1-6} , NH-alquilo- $C_{1-6}-OH$, $N(alquilo-C_{1-6})_2$, $N(alquilo-C_{1-6}-OH)_2$, NO_2 , SH, S-alquilo- C_{1-6} , OH, O-alquilo- C_{1-6} , O-alquilo- $C_{1-6}-OH$, $C(=O)alquilo-C_{1-6}$, CO_2H , $CO_2-alquilo-C_{1-6}$, CF_3 , OCF_3 , alquilo- C_{1-6} ,

los anteriormente citados radicales arilo o heteroarilo cada vez pueden estar una o varias veces sustituidos con F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , NH-alquilo- C_{1-6} , NH-alquilo- $C_{1-6}-OH$, $N(alquilo-C_{1-6})_2$, $N(alquilo-C_{1-6}-OH)_2$, NO_2 , SH, S-alquilo- C_{1-6} , OH, O-alquilo- C_{1-6} , O-alquilo- $C_{1-6}-OH$, $C(=O)alquilo-C_{1-6}$, CO_2H ,



20 $CO_2-alquilo-C_{1-6}$, CF_3 , OCF_3 , alquilo- C_{1-6} , o fe-
25 noxi,

en forma de su racemato, enantiómero, diastereómero, mezclas de enantiómeros o diastereómeros o de un único enantiómero o diastereómero; de las bases y/o sales de los ácidos fisiológicamente aceptables.

5 Los siguientes radicales y grupos, o bien, sustituyentes descritos como preferidos se pueden combinar -en los compuestos según la invención- con el significado más amplio de los restantes radicales, pero también con los significados preferidos de otros radicales y grupos, o bien, sustituyentes.
10 tes.

Para una forma de realización preferida de los derivados de azaindol espirocíclicos de la presente invención es válido que

R^1 y R^2 , independientemente entre sí, representen
15 H, alquilo- C_{1-5} , saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir;

o los radicales R^1 y R^2 juntos forman un anillo y significan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$,

donde R^{11} significa H, alquilo- C_{1-5} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, sustituido una vez o varias
20 veces o sin sustituir.

Se prefieren los derivados de azaindol espirocíclicos, donde R^1 y R^2 , independientemente entre sí, representan CH_3 o H, donde R^1 y R^2 no significan simultáneamente H, o R^1 y
25 R^2 representan $(CH_2)_3$.

Particularmente se prefieren los derivados de azaindol espirocíclicos, donde R^1 y R^2 representan CH_3 .

Además, se prefieren los derivados de azaindol espirocíclicos, donde

R^3 representa etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, cada vez insustituido o sustituido una o varias veces; cicloalquilo- C_5 o cicloalquilo- C_6 , fenilo, bencilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo enlazado a través de un grupo alquilo- C_{1-3} lineal y saturado, cada vez insustituido o sustituido una o varias veces;

donde especialmente

R^3 significa propilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo, furilo, tiofenilo, naftilo, bencilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, triazolilo o benzotiofenilo, cada vez insustituido o sustituido una o varias veces; fenilo, furilo o tiofenilo enlazado a través de un grupo alquilo- C_{1-3} lineal y saturado, cada vez insustituido o sustituido una o varias veces.

Muy especialmente se prefieren los derivados de azaindol espirocíclicos, donde R^3 representa propilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo, fenetilo, tiofenilo, piridilo, triazolilo, benzotiofenilo o bencilo, cada vez sustituido o sin

sustituir; muy especialmente, R^3 representa propilo, 3- metoxipropilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo, 3-metilfenilo, 3-fluorofenilo, benzo[1,3]-dioxolilo, tienilo, benzotiofenilo, 4-clorobencilo, bencilo, 3-clorobencilo, 4-metilbencilo, 2-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 3-metilbencilo, 2-metilbencilo, 3-fluorobencilo, 2-fluobencilo, 1-metil-1,2,4-triazolilo o fenetilo.

Los derivados de azaindol espirocíclicos preferidos son aquéllos donde R^3 significa butilo, etilo, 3-metoxipropilo, benzotiofenilo, fenilo, 3-metilfenilo, 3-fluorofenilo, benzo[1,3]-dioxolilo, bencilo, 1-metil-1,2,4-triazolilo, tienilo o fenetilo.

R^4 representa, de preferencia, H.

Además, se prefieren los derivados de azaindol espirocíclicos, donde R^5 representa H, alquilo- C_{1-5} , lineal o ramificado, insustituido o sustituido una o varias veces, o representa $COOR^{13}$.

Muy especialmente se prefieren los derivados de azaindol espirocíclicos, donde R^5 representa CH_3 , CH_2OH , $COOH$ o $COOCH_3$.

Los derivados de azaindol espirocíclicos preferidos son aquéllos donde R^5 representa H.

También se prefieren los derivados de azaindol espirocíclicos, donde R^6 representa H, alquilo- C_{1-5} , arilo o arilo enlazado a través de un grupo alquilo- C_{1-3} .

Muy especialmente se prefieren los derivados de azaindol espirocíclicos, donde R^6 representa H, CH_3 , fenilo o bencilo.

Los derivados de azaindol espirocíclicos preferidos
5 son aquéllos donde R^6 representa H.

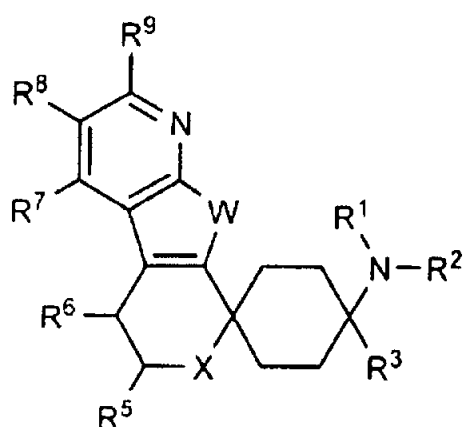
Por otra parte, también se prefieren los derivados de azaindol espirocíclicos, donde R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , independientemente entre sí, representan H, metilo, etilo, propilo, butilo, piridilo, O-bencilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCH_3 , NH_2 ,
10 $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$ o $N(CH_3)_2$ o NO_2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

Especialmente se prefieren los derivados de azaindol espirocíclicos, donde R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , independientemente entre sí, representan H, F, OH, CH_3 , Cl, OCH_3 , Br o NO_2 .

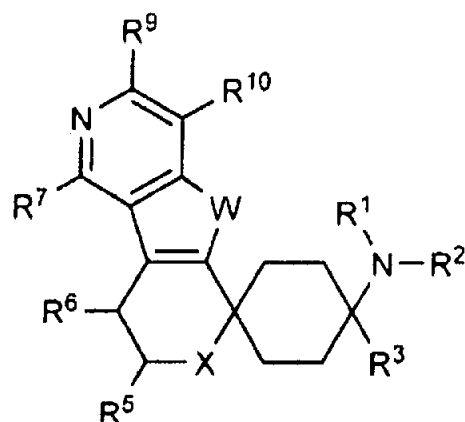
Muy especialmente se prefieren los derivados de
15 azaindol espirocíclicos, donde R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan H.

También se prefieren los derivados de azaindol sustituidos de la fórmula general (I), donde A significa una vez N y los restantes radicales A adquieren el significado CR^{7-9} o CR^{8-10} o CR^7 y CR^{9-10} o CR^{7-8} y CR^{10} .

20 Especialmente se prefieren los compuestos de las fórmulas generales (Ia) y (Ib):



Ia



Ib

donde X, W y los radicales R^1 - R^{10} pueden adquirir los significados descritos en las definiciones denominadas como preferidas, así como también los significados comprendidos en la definición más amplia.

Muy especialmente se prefieren los derivados de azaindol sustituidos, provenientes del grupo:

(1)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]

(2)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Metansulfonato

(3)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-5-aza-indol)]

(4)

4-(Dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano
no
[3,4b]-7-aza-indol)]; Metansulfonato

5

(5)

4-(Dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano
no
[3,4b]-5-aza-indol)]

10

(6)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4
-b]-7-aza-indol)]; Citrato (4:3)

15

(7)

4-(Metilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b
]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1)

(8)

20

4-(Metilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano
[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (4:3)

(9) /

25

4-(Dimetilamino)-4-benzo[1,3-dioxol]-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidr
opirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1)

(10)

4-(Dimetilamino)-4-(benzotiofen-2-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahid
ropirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1)

30

(12)

4-(Dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (4:3)

5 (13)

4-(Dimetilamino)-4-(3-metilfenil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1)

(14)

10 4-(Dimetilamino)-4-(but-1-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano [3,4-b]-7-aza-indol)], Citrato (1:1)

(15)

15 4-(Dimetilamino)-4-feniletíl-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1)

(17)

4-(Dimetilamino)-4-etil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (2:3)

20

(18)

4-(Dimetilamino)-4-feniletíl-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano [3,4b]-7-aza-indol)]; Citrato (2:3)

25 (19)

4-Bencil-4-morfolino-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1)

(20)

4-(Dimetilamino)-4-(3-metoxipropil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1)

5 (21)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4 -b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1)

(22)

10 4-(Dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pira no [3,4b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1)

(23)

15 4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4 -b]-5-aza-indol)], Citrato (1 :1)

(24)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4 -b]-5-aza-indol)], Citrato (1:1)

20

(25)

4-Butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4 -b]-7-aza-indol)]; Citrato (1 :1)

25 (26)

4-Butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4 -b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1)

- (27)
4-Bencil-4-morfolino-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1)
- 5 (28)
4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1)
- (29) 4-(Acetidin-1-il)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetra-
10 hidropirano[3,4-b]-7aza-indol)], Citrato (1:1)
- (30)
4-Butil-4-(pirrolidin-1-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano
[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (2:1)
- 15 (31)
4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-tiopirano
[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1)
- 20 (32)
4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-tiopirano
[3,4-b]-5-aza-indol)], Citrato (1 :1)
- (33)
25 4-(1-Metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8
,9tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrato (1:1)
- 30 (34)

4-(1-Metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrato (1:1)

en forma de su racemato, enantiómero, diastereóme-
5 ro, mezclas de enantiómeros o diastereómeros o de un único enantiómero o diastereómero; de las bases y/o sales de los ácidos fisiológicamente aceptables.

Las sustancias de acuerdo con la invención actúan, por ejemplo, sobre el receptor opioide μ , relevante en rela-
10 ción con diversas enfermedades, de modo que estas sustancias sirven como principio activo farmacéutico en una composición farmacéutica. Por ello, otro objetivo de la invención son las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un deriva-
do de azaindol espirocíclico de acuerdo con la invención, así
15 como, opcionalmente, sustancias auxiliares y/o adicionales y/u, opcionalmente, otros principios activos.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención comprenden, además de por lo menos un derivado de azaindol espirocíclico, opcionalmente sustancias auxiliares
20 y/o adicionales adecuadas, así como también materiales portadores, agentes de relleno, solventes, disolventes, colorantes y aglutinantes, y pueden administrarse como composiciones farmacéuticas líquidas en forma de soluciones para inyección, gotas y jugos; como composiciones farmacéuticas semisólidas
25 en forma de granulados, tabletas, pellets, parches, cápsulas, parches en aerosol o atomizadores. La selección de las sustancias auxiliares y otras, así como la cantidad de las mismas que se empleará, depende de la forma de administración de

la composición farmacéutica: oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o tópicamente, por ejemplo, sobre la piel, mucosas o en los ojos. Para la aplicación oral sirven
5 las preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; para la aplicación parenteral, tópica y por inhalación son útiles las soluciones, suspensiones, las preparaciones secas que se pueden reconstituir fácilmente así como los atomizadores.

10 Los derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con la invención constituyen preparaciones de aplicación percutánea adecuadas, ya sea en un depósito, en forma disuelta o en un parche, opcionalmente, con la incorporación de agentes que fomentan la penetración en la piel. Las formas de preparación oral y percutánea que se emplean pueden liberar en
15 forma retardada los derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con la invención. Los derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con la invención también pueden utilizarse en formas de depósito parenterales de larga duración, como
20 por ejemplo, implantes o bombas implantadas. Por principio, se pueden agregar otras sustancias activas, conocidas por un técnico en el arte, a las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención.

La cantidad de principio activo que se suministrará
25 al paciente varía y depende del peso del paciente, así como también del tipo de aplicación, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Usualmente, se aplica entre 0,00005 y 50

mg/kg, de preferencia entre 0,01 y 5 mg/kg de al menos uno de los derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con la invención.

Para todas las formas indicadas de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, se prefiere especialmente que cuando éstas contengan otro principio activo además de al menos un derivado de azaindol espirocíclico, este principio activo sea un opioide, de preferencia un opioide fuerte, en especial morfina o un anestésico, preferentemente hexobarbital o halotan.

En una forma preferida de la composición farmacéutica se presenta un derivado de azaindol espirocíclico según la invención como un diastereómero y/o enantiómero puro, como racemato o como mezcla equimolar o no equimolar de diastereómeros y/o enantiómeros.

El receptor ORL-1 y el receptor opioide μ se identificaron especialmente en los eventos de dolor. Correspondientemente, los derivados de azaindol espirocíclicos según la invención puede utilizarse en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor, especialmente del dolor agudo, neuropático o crónico.

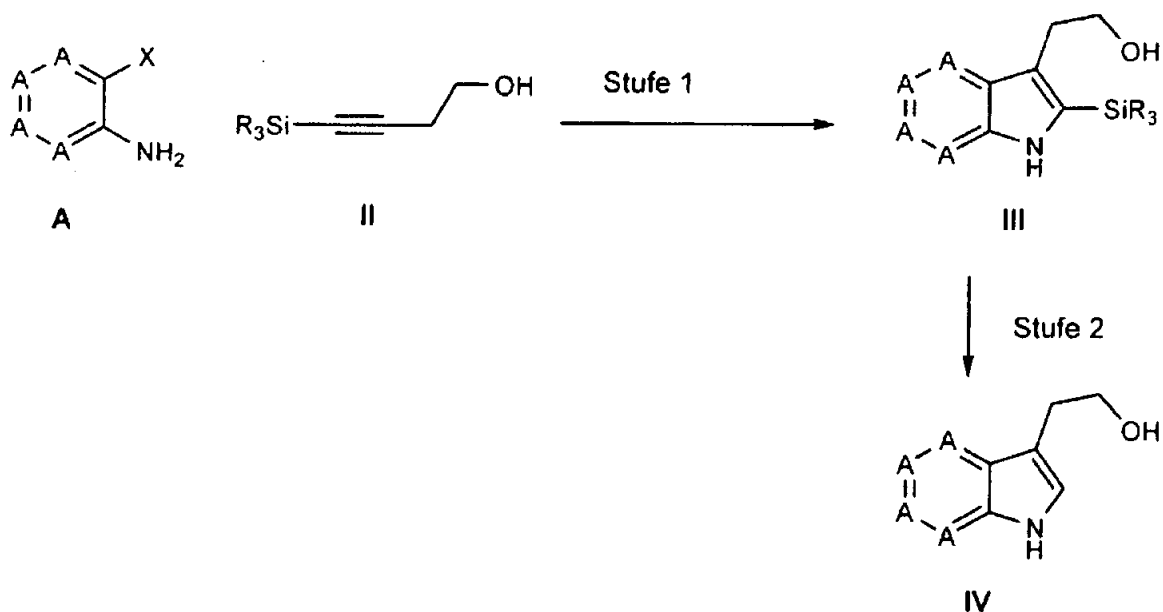
En consecuencia, otro objetivo de la invención se dirige al uso de un derivado de azaindol espirocíclico según la invención en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor, especialmente del dolor agudo, neuropático o crónico.

Otro objetivo de la invención es el uso de un derivado de azaindol espirocíclico según la invención en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de condiciones de pánico, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, mal de Alzheimer, demencia senil, catalepsia, disfunciones cognitivas en general, trastornos de aprendizaje y de memoria (como nootrópicos), síntomas de abstinencia o supresión, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o de medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinitus, prurito, migraña, sordera, escasa motilidad intestinal, trastornos alimentarios, anorexia, adiposis, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o bien relajación muscular, como agente anticonvulsivo o anestésico, o bien para la administración conjunta en el tratamiento con un agente analgésico opioide o con un agente anestésico, para la diuresis o antinatriuresis, ansiólisis, para la modulación de la actividad motora, la modulación del reparto de neurotransmisores y así para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas, para el tratamiento de síntomas de abstinencia o supresión y/o la reducción de la capacidad de provocar adicción por parte de opioides.

Por ello, se puede preferir que en uno de los compuestos anteriores se presente un derivado de azaindol espirocíclico como un diastereómero y/o enantiómero puro, como racemato o como mezcla equimolar o no equimolar de diastereómeros y/o enantiómeros.

Otro objetivo de la invención es un procedimiento para el tratamiento, en especial en una de las indicaciones anteriormente señaladas, de un mamífero no humano o un ser humano que necesite un tratamiento para el dolor, especialmente dolores crónicos, mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un derivado de azaindol según la invención, o de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

Otro objetivo de la invención es un procedimiento para la preparación de los derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con la invención, el cual se lleva a cabo conforme a los siguientes ejemplos y descripción.



Stufe: etapa

15

En la etapa I se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula A anteriormente indicada, en donde X representa un radical halógeno o un éster de ácido sulfónico, muy especialmente cloro, bromo o sulfonato de trifluorometano -dentro del

contexto de una síntesis de indol según Larock- con alquinos de la fórmula general (II) en un medio de reacción, preferentemente seleccionado del grupo formado por metanol, etilacetato, etanol, isopropanol, n-butanol, dioxano, cloroformo, diclorometano, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, dietiléter, agua y sus mezclas correspondientes que de preferencia se seleccionan del grupo formado por dimetilformamida, etilacetato, tetrahidrofurano, agua y sus mezclas correspondientes, preferentemente mediante la adición de al menos un catalizador de paladio, preferentemente seleccionado del grupo formado por dicloruro de paladio (II) $[PdCl_2]$, acetato de bis(trifenilfosfin)-paladio (II) $[Pd(PPh_3)_2(OAc)_2]$, cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio (II) $[PdCl_2(PPh_3)_2]$, acetato de paladio (II) $[Pd(OAc)_2]$; Ac = acetato], cloruro de bis(acetonitril)-paladio (II) $[(CH_3CN)_2PdCl_2]$, cloruro de bis(benzonitril)-paladio (II) $[(PhCN)_2PdCl_2]$ y tetrakis(trifenilfosfin)paladio $[(PPh_3)_4Pd]$, muy especialmente seleccionado del grupo formado por $Pd(PPh_3)_2(OAc)_2$, $(PPh_3)_4Pd$ y $PdCl_2(PPh_3)_2$, opcionalmente en presencia de al menos una fosfina, en particular de una fosfina seleccionada del grupo compuesto por trifenilfosfina, tri-(ter-butil)-fosfina, trifenilarsina y tri-(orto-toluil)-fosfina, muy especialmente en presencia de trifenilfosfina, opcionalmente mediante la adición de al menos una sal inorgánica, de preferencia mediante la adición de cloruro de litio o cloruro de tetrabutilamonio, opcionalmente mediante la adición de al menos una base inor-

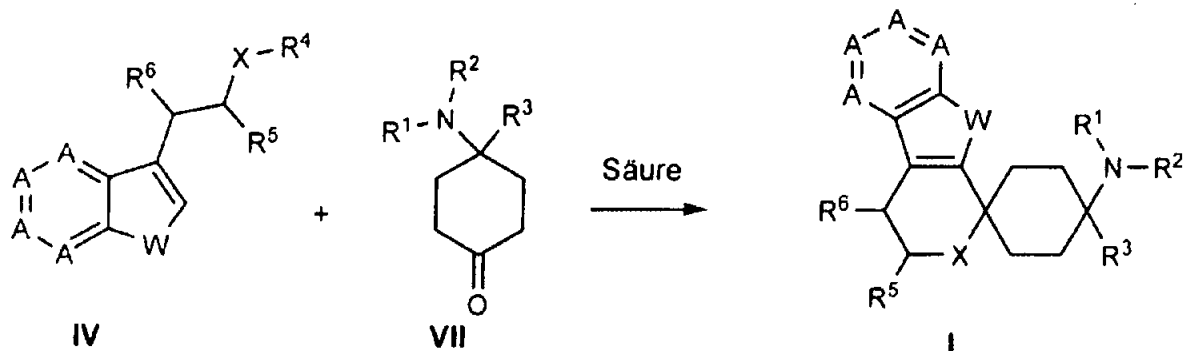
CP

gánica, preferentemente seleccionada del grupo compuesto por carbonato de potasio, carbonato de sodio, acetato de potasio, carbonato ácido de sodio y carbonato de cesio y/o mediante la adición de una base orgánica seleccionada del grupo formado por trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina y [1,4]-diazabicyclo-[2.2.2]octano, a temperaturas entre -70 y 300°C, muy preferentemente entre -70 y 150°C, transformándose así en los compuestos de la fórmula general (III).

Los compuestos de la fórmula general A se pueden obtener en el comercio o se conocen de la literatura. A modo de ejemplo se describen las síntesis para formar compuestos de la fórmula general A en la sección de los Ejemplos.

En la etapa 2 se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula general (III) en un medio de reacción, preferentemente seleccionado del grupo formado por metanol, etilacetato, etanol, isopropanol, n-butanol, dioxano, cloroformo, diclorometano, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, dietiléter, agua y sus mezclas correspondientes, muy especialmente seleccionados del grupo formado por acetonitrilo, tetrahidrofurano, metanol, etanol, etilacetato, piridina, agua y sus mezclas correspondientes, en presencia de fluoruro seleccionado del grupo formado por fluoruro de tetra-n-butilamonio, ácido fluorhídrico (HF, HF-piridina), fluoruro de potasio y/o de sodio, fluoruro de cesio o en presencia de un ácido orgánico o inorgánico, preferentemente HCl, ácido acético, ácido trifluoroacético, trifluoruro de boro, a temperaturas entre -70

y 300°C, muy preferentemente entre -70 y 150°C, transformándose así en los compuestos de la fórmula general (IV).



5 Säure: ácido

Para la preparación de los compuestos espirocíclicos de la fórmula general (VIII) se hacen reaccionar cetonas de la fórmula general (VII) con heteroátomos de la fórmula general (IV) mediante la adición de al menos un ácido orgánico o su éster de trimetilsililo, preferentemente seleccionado del grupo formado por éster de trimetilsililo del ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fosfórico, ácido p-toluensulfónico, o de un ácido inorgánico seleccionado del grupo formado por trifluoruro de boro, cloruro de indio (III), tetracloruro de titanio, cloruro de aluminio (III), o mediante la adición de al menos una sal de metal de transición, agregando preferentemente al menos un triflato de metal de transición (sulfonato de trifluorometano de metal de transición), agregando muy preferentemente al menos un sulfonato de trifluorometano de metal de transición que se

40

selecciona del grupo formado por sulfonato de trifluorometano de escandio (III), sulfonato de trifluorometano de iterbio (III) y sulfonato de trifluorometano de indio (III), en un solvente adecuado o una mezcla de solventes, tales como por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, acetonitrilo, dietiléter o nitroetano, a temperaturas entre 0 y 150°C, opcionalmente a través del uso de microondas.

Las síntesis de los derivados de ciclohexanona con la fórmula general (VII) son conocidas en la literatura (WO04043967, WO0290317, US 4065573, Lednicer et al., *J. Med. Chem.*, 23, 1980, 424-430).

10

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar en detalle la invención, sin restringir el alcance general de ésta.

5 Los rendimientos de los compuestos preparados no han sido optimizados.

Todas las temperaturas se encuentran sin corrección.

10 Abreviaturas:

d	días
DCM	Diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
Éter	Dietiléter
EtOAc	Éster etílico del ácido acético
H ₂ O	Agua
MeOH	Metanol
NET ₃	Trietilamina
RT	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutylamonio
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina
Ej.	Ejemplo
Microonda	Biotage Initiator, 2,45 GHz.

ESTRUCTURA DE CETONA**Estructura general****8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-****carbonitrilo:**5 *Variante 1:***8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-****carbonitrilo**

A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (50 ml) y metanol (30 ml) se le agregó bajo enfriamiento una solución acuosa de dimetilamina al 40% (116 ml, 0,92 mol), ciclohexan-1,4-dion-monoetilenacetal (30 g, 0,192 mol) y cianuro de potasio (30 g, 0,46 mol). La mezcla se agitó durante 74 horas a temperatura ambiente y tras haberle agregado agua (80 ml) con dietiléter (4 veces con 100 ml) se extrajo. Después de la concentración, el residuo se dispuso en diclorometano (200 ml) y se secó con sulfato de magnesio durante la noche. La fase orgánica se concentró y se obtuvo el acetal como una sustancia sólida de color blanco, con un punto de fusión de 86-88°C y un rendimiento de 97% (40 g).

20

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

A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (50 ml) y metanol (30 ml) se le agregó bajo enfriamiento una solución acuosa de dimetilamina al 40% (116 ml, 0,92 mol), ciclohexan-1,4-dion-monoetilenacetal (30 g, 0,192 mol) y cianuro de po-

25

tasio (30 g, 0,46 mol). La mezcla se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente y tras haberle agregado agua (80 ml) con dietiléter (4 veces con 100 ml) se extrajo. Después de la concentración de la solución, el residuo se dispuso en diclorometano (200 ml) y se secó con sulfato de magnesio durante la noche. La fase orgánica se concentró y se obtuvo el acetal como una sustancia sólida de color blanco.

Rendimiento: 38,9 g (96%)

Punto de fusión: 86-88°C

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,57 (2 H, m); 1,72 (2 H, m); 1,85 (2 H, m); 1,99 (2 H, m); 2,25 (6 H, s); 3,87 (4 H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 30,02; 31,32; 60,66; 63,77; 106,31; 118,40.

15 **8-metilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-carbonitrilo**

A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (12,5 ml) y metanol (7,5 ml) se le agregó bajo enfriamiento una solución acuosa de dimetilamina al 40% (29,0 ml, 0,23 mol), ciclohexan-1,4-dion-monoetilenacetal (7,50 g, 0,048 mol) y cianuro de potasio (7,50 g). La mezcla se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. Tras haberle agregado agua (20 ml) se extrajo con éter (4 veces con 25 ml). Después de la concentración de la solución, el residuo se dispuso en diclorometano (50 ml) y se secó con sulfato de magnesio durante la noche. La fase orgánica se concentró y se obtuvo el acetal como un aceite, el cual se cristalizó.

20

25

Rendimiento: 7,05 g (80%=

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,54 (2 H, m); 1,71 (4 H, m);
1,95 (2 H, m); 2,30 (3 H, d); 2,72 (1 H, q); 3,86 (4 H, s).

5 **Estructura Ket-1:**

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

A una solución 1,82M de cloruro de fenilmagnesio en THF (109 ml, 0,198 mol) se le agregó bajo argón y enfriamiento, dentro de un periodo de 15 minutos, 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-carbonitrilo (21 g, 0,1 mol) disuelto en THF (210 ml) y luego se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento de la mezcla de reacción se agregó, bajo enfriamiento, una solución saturada de cloruro de amonio (150 ml) y se extrajo con dietiléter (3 veces con 100 ml). La fase orgánica se extrajo mediante agitación con agua (100) ml y una solución saturada de NaCl y se concentró. Resultó un aceite amarillo (25,2 g). El producto bruto se disolvió en etilmetilcetona (280 ml) y se mezcló con ClSiMe₃ (18,8 ml, 0,15 mol) bajo enfriamiento. Después de un tiempo de reacción de 6 horas se pudo aislar el clorhidrato de dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)amina, con un rendimiento de 35% (10,5 g) como una sustancia sólida de color blanco.

25

ciclohexanona de 4-dimetilamino-4-fenilo (Ket-1)

El clorhidrato de dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)amina (10,5 g, 35,2 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 7,5N (36 ml) y se agitó durante 96 horas a temperatura ambiente. Tras el término de la hidrólisis se extrajo la mezcla de reacción con dietiléter (2 veces con 50 ml). La fase acuosa se convirtió en alcalina bajo enfriamiento con soda cáustica 5N, se extrajo con diclorometano (3 veces con 50 ml) y se concentró. La 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (**Ket-1**) se pudo así aislar como una sustancia sólida de color amarillo, con un punto de fusión de 104-108°C, con un rendimiento de 97% (7,4 g).

Estructura Ket-2:

Clorhidrato de dimetil-(8-tiofen-2-il-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)amina

2-yodotiofeno (22,9 g, 109 mmol) se disolvió bajo argón en THF (80 ml) y dentro de un periodo de 30 minutos se mezcló con cloruro de isopropilmagnesio 2M (35,7 ml, 72 mmol) en THF a 0°C. Después de un tiempo de reacción de 1 hora a 3-5°C, se agregó 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-carbonitrilo (10 g, 47,6 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (20 ml) y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El procesamiento de la preparación se llevó a cabo mediante la adición de una solución saturada de NH₄-Cl (85 ml) y la extracción con dietiléter (3 veces con 100 ml). La fase orgánica se extrajo mediante agitación con agua (50 ml) y una solución saturada de NaCl (50 ml) y se concentró. Se pudo obte-

ner un aceite de color café oscuro (21,3 g). El producto bruto se disolvió en etilmetilcetona (140 ml) y se mezcló con ClSiMe_3 (9,1 ml, 71,4 mmol). Después de un tiempo de reacción de 6 horas se aisló el clorhidrato de dimetil-(8-tiofen-2-il-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)amina como un compuesto blanco y cristalino, con un rendimiento de 60% (8,74 g).

Ciclohexanona 4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilo (Ket-2)

El clorhidrato de dimetil-(8-tiofen-2-il-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)amina (8,68 g, 28,6 h) de la hidrólisis finalizada se extrajo con dietiléter (2 veces con 50 ml). La fase acuosa se convirtió en alcalina bajo enfriamiento con soda cáustica 5N, se extrajo con diclorometano (3 veces con 50 ml) y se concentró. **Ket-2** se obtuvo como una sustancia sólida de color amarillo, con un punto de fusión de 108-110°C, con un rendimiento de 89% (5,66 g).

Estructura Ket-3:

Éster dimetílico del ácido 4-ciano-4-fenilheptánico

Fenilacetonitrilo (11,7 g, 0,1 mol) y metilacrilato (47 ml, 0,5 mol) se dispusieron en ter-butanol (60 ml) y se calentaron a ebullición. A continuación, se retiró la fuente de calor. El triton B (hidróxido de benciltrimetilamonio, 40% en metanol, 15,2 ml) disuelto en ter-butanol (23 ml) se agregó por goteo, primero de un modo lento y luego con mayor velocidad. Después de dicha incorporación por goteo, la preparación se calentó a reflujo por 4 horas. Durante la noche la

mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Para su procesamiento, la preparación se mezcló con tolueno (100 ml) y agua (70 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (1 vez con 70 ml) y una solución saturada de cloruro de sodio (1 vez con 50 ml). Después del secado con Na_2SO_4 , el solvente se destiló debido al fuerte aroma. La purificación se realizó mediante destilación con una presión de $7,8 \times 10^{-2}$ mbar, con una temperatura de 235°C . El deseado éster dimetílico del ácido 4-ciano-4-fenilheptánico se pudo aislar con un rendimiento de 21,45 g (72%) como una sustancia incolora y viscosa.

Éster metílico del ácido 5-ciano-2-oxo-5-fenilciclohexancarboxílico

El éster dimetílico del ácido 4-ciano-4-fenilheptánico (14,5 g, 0,05 mol) se disolvió en tetrahydrofurano seco (350 ml). Luego se agregó por porciones terbutilato de sodio (9,6 g, 0,1 mol). Mediante esta adición, la mezcla de reacción adquirió un color naranja. Luego se calentó la preparación durante 5 horas a reflujo. Durante el calentamiento se originó una suspensión tipo caldo, de color beige. Durante la noche se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Bajo enfriamiento se agregó por goteo ácido acético 2,5N (170 ml) lentamente a la mezcla de reacción. A continuación, la preparación se mezcló con tolueno (100 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio (3 veces con 70

ml), agua (3 veces con 50 ml) y una solución de cloruro de sodio (1 vez con 70 ml). Después del secado con Na_2SO_4 se destiló el solvente en un evaporador rotatorio y el residuo se recrystalizó a partir de metanol. El producto deseado se pudo obtener con un rendimiento de 10,7 g (83%) como una sustancia sólida de color amarillo, con un punto de fusión de 75-80°C.

Ciclohexanona 4-ciano-4-fenilo

10 El éster metílico del ácido 5-ciano-2-oxo-5-fenilciclohexancarboxílico (7,71 g, 0,03 mol) se disolvió en H_2SO_4 al 10% y ácido acético concentrado (240 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 100°C. El transcurso de la reacción se siguió mediante DC. Para su procesamiento, 15 la preparación se disolvió con agua (400 ml) bajo enfriamiento y se extrajo con etilacetato (3 veces con 100 ml). A continuación, la fase orgánica se lavó prolijamente con agua (6 veces con 100 ml), una solución de carbonato ácido de sodio (10 veces con 100 ml) y una solución saturada de cloruro de 20 sodio (1 vez con 100 ml). Después del secado con Na_2SO_4 se destiló el solvente en un evaporador rotatorio. El producto deseado se pudo aislar con un rendimiento de 5,46 g (92%) con un punto de fusión de 106-107°C.

25 **8-ciano-8-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano**

La 4-ciano-4-fenilciclohexanona (5,97 g, 30 mmol) se dispuso en tolueno (200 ml) y se mezcló con etilenglicol

83

(4 ml, 71,6 mmol). Después de la adición de ácido p-toluensulfónico (86 mg, 0,5 mmol) se calentó a ebullición la preparación en un condensador de agua. El transcurso de la reacción se siguió a través de DC cromatográficamente. Después de 20 horas en DC no se podía reconocer el producto de partida. Después del enfriamiento se extrajo mediante agitación la solución de tolueno con agua (5 veces con 30 ml) y una solución saturada y acuosa de NaCl (3 veces con 20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de retirar el solvente en el evaporador rotatorio, se obtuvo el acetal deseado, con un rendimiento de 6,8 g (94%) como una sustancia sólida de color blanco, con un punto de fusión de 108-110°C.

Ácido 8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-carboxílico

(Schneider, Woldemar; Krombholz, Gottfried; ARPMAS; Arch. Pharm. (Weinheim Ger.); 313; 6; 1980; 487-498)

El 8-ciano-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano (4,86 g, 20 mmol) se disolvió en etilenglicol (40 ml), se mezcló con NaOH (4 g, 100 mmol) y luego se calentó a ebullición bajo reflujo. El transcurso de la reacción se siguió a través de DC. Después de 20 horas no se reconocía el nitrilo. Para su procesamiento, la preparación se mezcló con hielo (alrededor de 100 g), se cubrió con éter (40 ml) y se acidificó mediante la lenta incorporación de HCl parcialmente concentrado (50 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (3 veces con 30 ml). Los extractos orgánicos purificados se lavaron con una solu-

ción saturada de $\text{NH}_4\text{-Cl}$ (2 veces con 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y dispusieron en el evaporador rotatorio para su secado. Mediante la recristalización de la sustancia sólida originada a partir de tolueno se obtuvo el ácido carboxílicos deseado como una sustancia sólida cristalina, con un punto de fusión de $134\text{-}139^\circ\text{C}$, con un rendimiento de 3,1 g (59%).

8-isocianato-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano

El ácido 8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-carboxílico (3 g, 11,5 mmol) se dispuso en anisol (39 ml). La suspensión resultante se enfrió en un baño de cloruro de sodio/hielo a una temperatura de 0°C y se mezcló con trietilamina (2,25 ml, 16 mmol). Se originó una solución clara, que se siguió agitando por otros 15 minutos a 0°C . Luego, dentro de un periodo de 5 minutos, la preparación se mezcló con azida de difeniléster del ácido fosfórico (2,5 ml, 11,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C , dentro de los siguientes 20 minutos logró la temperatura ambiente y luego se calentó en un baño de aceite durante 2 horas a 100°C (temperatura del baño). Para su procesamiento, el anisol se destiló con vacío de una bomba de aceite. La purificación cromatográfica se realizó en sílica gel con tolueno. El producto deseado se obtuvo como una sustancia sólida cristalina con un punto de fusión de $38\text{-}41^\circ\text{C}$, con un rendimiento de 2,7 g (91%).

Metil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il) amina

LiAlH₄ (535 mg, 14,08 mmol) se suspendió bajo ausencia de humedad atmosférica en THF seco (4 ml). El 8-isocianato-8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano (2,29 g, 8,8 mmol, disuelto en 40 ml de THF seco) se agregó por goteo dentro de un periodo de 20 minutos. Después de la completa adición, la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo a ebullición durante 4 horas. Después de haber sido enfriada, la mezcla de reacción se mezcló, bajo enfriamiento, en primer lugar y cuidadosamente con THF acuoso (1 ml de H₂O en 3 ml), luego con 1,7 ml de soda cáustica al 15% y por último con 5 ml de H₂O. La preparación se agitó por 20 minutos y luego se filtró a través de tierra de diatomeas (Kieselgur). La mezcla se solvente obtenida tras varios lavados de la torta de filtración con etilacetato se concentró en el evaporador rotatorio hasta su secado. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento de 2,1 g (97%) como un aceite viscoso.

Ciclohexanona 4-metilamino-4-fenilo (Ket-3)

(Upjohn_Lednicer, US4065573, 1977)

La metil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)amina (2,1 g, 8,4 mmol) se roció con una mezcla de HCl concentrado (15 ml) y agua (8 ml) y se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. Para su procesamiento, la mezcla de reacción se disolvió con agua (20 ml) y se extrajo con éter (3 veces con 30 ml). La fase etérica se desechó. La fase acuosa se convirtió luego en básica con NaOH 2N y se extrajo con diclorometano (3 veces con 30 ml). La fase orgánica que así se

obtuvo se secó con Na_2SO_4 y luego se concentró en un evaporador rotatorio. La acetona **Ket-3** se pudo obtener mediante purificación cromatográfica en sílica gel con etilacetato/etanol (4:1), con un rendimiento de 1,38 g (81%) como sustancia sólida, con un punto de fusión de 32-38°C.

Estructura Ket-4:

2-(clorometil)tiofeno

Tiofeno (50 g) se mezcló con una solución concentrada de HCl (25 ml) y la mezcla se enfrió a 0-5°C. Bajo una corriente constante de gas-HCl se agregó por goteo una solución acuosa de formaldehído (54,8 ml, 40%) durante un periodo de 4 horas, a 0-15°C. La mezcla de reacción se agitó por 10 minutos a temperatura ambiente y luego se mezcló con etilacetato (500 ml). La fase orgánica se extrajo con una solución saturada de NaHCO_3 (3 veces con 250 ml) y agua (1 vez con 250 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . La destilación al vacío a 100-110°C (temperatura del baño de aceite) proporcionó (temperatura de cabeza: 60°C) el producto deseado (8 mm Hg).

Rendimiento: 24 g (30%), aceite incoloro.

2-(tiofen-2-il)acetonitrilo

Una solución de 2-(clorometil)tiofeno (22 g) en DCM (60 ml) se mezcló con una mezcla de agua (90 ml) y NaCN (12,2 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 35-40°C por 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la fase DCM se separó. Se extrajo con DCM (2 veces con 100 ml) y

las fases orgánicas purificadas se lavaron con una solución saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄. Los solventes se retiraron bajo presión reducida y el residuo se destiló a 140-150°C (temperatura del baño de aceite) (temperatura de cabeza: 115-120°C). Luego, la purificación cromatográfica (SiO₂, EtOAc/n-hexano al 5%) proporcionó el producto deseado.

Rendimiento: 9,2 g (45%), aceite de color café claro.

10

3-bromopropionato de etilo

Se enfrió a 0-5°C una solución de 200 g de etilacrilato en 400 ml de éter. En un vaso de reacción separado se añadieron por goteo 278 ml de bromo a 213 ml de tetralina por un período de 3 horas, lo que condujo a la conversión de gas HBr a una solución de etilacrilato. La mezcla de reacción se agitó por 12 horas. Se alejó el éter bajo presión reducida y se destiló el residuo a 70°C (9 mm Hg).

Rendimiento: 360 g (99%), aceite incoloro.

20

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

A 10 g de una solución de acetonitrilo 2(tiofen-2-il) en 300 ml de tolueno se agregaron 33,8 g de 3-bromopropionato de etilo y se enfrió la mezcla a -10°C. Se añadieron 27 g de NaNH₂ durante 1 hora de manera fraccionada

(la temperatura se mantuvo bajo 0°C). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo bajo reflujo por 1 hora a 111°C. Finalmente se enfrió la mezcla a 0-5°C y se trató con 50 ml/100 ml de AcOH/agua. Se separó la fase de tolueno y se extrajo la fase acuosa 3 veces con 200 ml de tolueno. Los extractos orgánicos purificados se lavaron con una solución de 150 ml de NaCO₃ al 5% y (1x00 ml) de agua y se secó con Na₂SO₄. El solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 12 g (55%), aceite café oscuro.

10

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

A 12 g de ciclohexancarboxilato 5-ciano-2-oxo-5-(tiofen-2-il) de etilo en 120 ml de ácido acético se agregaron 60 ml de clorhidrato concentrado. La mezcla de reacción se mantuvo bajo reflujo por 3 horas a 110-120°C. Luego se enfrió a 0°C y se volvió neutral (pH~7) con 200 ml de una solución de NaOH 2N.

Se extrajo la fase acuosa 3 veces con 150 ml de etilacetato. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 300 ml de agua y una solución saturada de 300 ml de NaCO₃ y se secó con Na₂SO₄. Los solventes se retiraron bajo presión reducida y se depuró el residuo mediante cromatografía de columna (SiO₂, 15% EtOAc/n-hexano).

Rendimiento: 37 g (43%), extracto seco amarillo claro.

8-ciano-8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

A 15 g de una solución de ciclohexanona 4-ciano-4-(tiofen-2-il) en 120 ml de benceno se agregaron 9,08 g de glucol de tileno y 0,0139 g de ácido sulfónico de p-tolueno y se hirvió bajo reflujo la mezcla de reacción por 4 horas a 110°C en un extractor de humedad (Dean-Stark). Luego se enfrió a temperatura ambiente y se lavó la fase orgánica con 150 ml de una solución de bicarbonato de sodio, 150 ml de agua y 150 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Después del secado con Na₂SO₄, el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 16,5 g (90%), extracto seco amarillo claro

Ácido 8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico

A 20 g de 8-ciano-8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano en 240 ml de etilenglicol se agregaron 22,48 g de KOH y se hirvió bajo reflujo la mezcla de reacción por 16 horas a 140-150°C. La mezcla se trató con 500 ml de éter a temperatura ambiente y luego a 0-5°C. A continuación se añadieron 250 ml de agua helada y 30 ml de clorhidrato. Se cambió el pH de la fase acuosa a ~2. Se separó la fase orgánica, se lavó con 300 ml de agua y 300 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y se secó con Na₂SO₄. El solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 20,5 g (95%), extracto seco amarillo

8-isocianato-8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

A una solución de 26 g de ácido 8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico en 221 ml de tolueno se agrgaron 14,1 ml de TEA y 32,38 g de DPPA y se calentó la mezcla de reacción por 30 min. a 60-70°C. Luego se retiró el tolueno bajo presión reducida y se depuró el residuo mediante cromatografía de columna (SiO₂ húmedo, 1° pasada: 10% EtOAc/n-hexano, 2° pasada: 10% EtOAc/hexano).

10 Rendimiento: 14 g (54%), aceite verde claro

N-metil-8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-amina

En 4 g de una solución de 8-isocianato-8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano se diluyeron 140 ml de THF y se enfrió la solución a 0-10°C. Se añadieron 4 g de LAH por 30 min. por fracciones y se calentó la mezcla de reacción por 30 min. adicionales a 60°C. Luego se enfrió a 0-10°C y se trató con 100 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se filtró con celite y se lavó 3 veces con etilacetato. Después de retirar el solvente, se agregó el producto bruto en 200 ml de etilacetato y se agitó a 0-10°C por 3 min. Se separó la fase de etilacetato, se fijó la fase acuosa como básica (pH~10-14) con una solución saturada de NaOH y se extrajo 3 veces con 200 ml de etilacetato. Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄. Posteriormente se alejó el solvente bajo presión reducida.

Rendimiento: 7,5 g (56%), extracto seco incoloro

Ciclohexanona de 4-metilamino-4-tiofen-2-ilo (Cet-4)

5 A 2 g, 7,9 mmol de N-metil-8-(tiofen-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-amina se agregó una mezcla de 15 ml de clorhidrato concentrado y 8 ml de agua y se agitó por 5 días a temperatura ambiente. Para el reprocesamiento, se diluyó la mezcla de reacción con 30 ml de agua y se extrajo con éter.

10 Se desechó la fase de éter. Luego se estableció la fase acuosa como básica con NaOH 2N se extrajo 3 veces con 30 ml de diclorometano. La fase orgánica resultante se secó con Na₂SO₄ y se concentró en un evaporador giratorio. Se depuró el residuo mediante una cromatografía de columna [gel de sílice 60

15 (50 g); 500 ml de etilacetato/etanol (5:1)] como **Cet-4**.

Rendimiento: 1,4 g (85%), extracto seco

Punto de fusión: 72-74°C

Componente Cet-5:

20 **Clorhidrato de dimetil-(8-benzo[1,3]dioxo-5-il-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)amina**

A 5,25 g, 25 mmol de una solución de 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-carbonitrilo en 75 ml de THF se añadieron por goteo bajo Argón y refrigeración 62,5 ml, 62,5 mmol de una solución de bromuro de 3,4-(metilendioxi)fenil-magnesio 1M en tolueno/THF (1:1) a 5-10°C

25 durante 15 min. y se agitó la mezcla por 20 horas a tempera-

tura ambiente. Para el reprocesamiento de la mezcla de reacción se agregaron bajo refrigeración 20 ml de una solución de cloruro de amonio al 20% y 25 ml de agua y luego se extrajo la mezcla 3 veces con 50 ml de éter. La fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio y se redujo al vacío. Se obtuvo un aceite incoloro (11,26 g), que se diluyó en 35 ml de etilmetilcetona y se trató con 4,75 ml, 37,5 mmol de trimetilclorosilano bajo refrigeración. Se agitó en un matraz abierto por 5 horas a temperatura ambiente. Se obtuvo un extracto seco incoloro, que se aspiró y se secó al aire.

Rendimiento: 2,7 g (32%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,71 (2H, t); 1,72 (2H, d); 2,09 (2H, t); 2,43 (6H, s); 2,84 (2H, d); 3,82 (4H, m); 6,11 (2H, s); 7,07 (1H, d); 7,15 (1H, d); 7,32 (1H, s); 10,74 (1H, bs)

Ciclohexanona de 4-benzo[1,3]dioxo-5-il-4-dimetilamina (Cet-5)

A 2,70 g, 7,91 mmol de clorhidrato de dimetil-(8-benzo[1,3]dioxo-5-il-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)amina se agregaron 10 ml de ácido clorhídrico 6N y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Después de concluida la hidrólisis, se extrajo la mezcla de reacción 2 veces con 20 ml de éter, se estableció la solución acuosa como alcalina bajo refrigeración con soda cáustica 5N, se extrajo la mezcla 3 veces con 50 ml de diclorometano, se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se redujo al vacío.

Rendimiento (**Cet-5**): 1,99 g (96%), cristales incoloros

Punto de fusión: 122-124°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2,01 (6H, s); 2,10 (4H, m); 2,43
5 (6H, m); 6,01 (2H, s); 6,88 (2H, m); 7,02 (1H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 32,39; 36,68; 38,88; 58,82;
100,76; 107,12; 107,67; 120,46; 131,34; 146,69; 147,03;
210,27

10

Componente Cet-6:

2-yodo-benzo[b]tiofeno

En un matraz de tres cuellos de 500 ml se depositó
bajo atmósfera de argonato butil-litio 1,6M en 112,5 ml, 180
mmol de hexano y 70 ml de éter absoluto y se enfrió en baño
15 de hielo a 0°C. Luego se diluyeron por goteo bajo refrigera-
ción 20,1 g, 150 mmol de benzotiofeno en 40 ml de éter duran-
te 30 min. y se agitó 2,5 horas en baño de hielo. La prepara-
ción de reacción se mantuvo en el refrigerador durante una
noche. En un matraz de tres cuellos de 500 ml se depositaron
20 bajo atmósfera de argonato 75 g de yodo y 50 ml de éter abso-
luto y se añadió por goteo el compuesto de litio bajo refri-
geración. Se calentó lentamente el preparado a temperatura
ambiente, se hidrolizó con agua, se lavó con una solución de
tiosulfato de sodio y se secó la fase orgánica con sulfato de
25 sodio. Luego se redujo al vacío la solución de reacción y se
depuró mediante una cromatografía flash con ciclohexano.

Rendimiento: 24,1 g (62%), cristales café claros, semisólidos

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 7,32 (2H, m); 7,75 (1H, s); 7,81 (1H, m); 7,93 (1H, m)

5

Clorhidrato de dimetil(8-benzo[b]tiofen-2-il-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)amina

En un matraz de tres cuellos de 100 ml se depositaron bajo Argón 238 g de magnesio en 2 ml de éter absoluto, a lo que se añadieron por goteo 2,51 g, 9,6 mmol de 2-yodobenzo[b]tiofeno en 8 ml de éter absoluto. Después de agregar 10 ml de éter absoluto, se hirvió la preparación por 5 horas bajo reflujo. La solución de reacción se enfrió en baño de hielo y se agregó por goteo a 10°C 1,03 g, 4,9 mmol de 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitrilo en 10 ml de THF. La preparación se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Luego se trató bajo refrigeración la mezcla de reacción con 5 ml de una solución de NH_4Cl y 7 ml de agua y se extrajo 3 veces con 30 ml de éter. La fase orgánica se lavó con 30 ml de agua y luego con 20 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se secó con Na_2SO_4 y se redujo al vacío.

Rendimiento: 1,99 g (66%)

El producto bruto se diluyó en 19 ml de etilmetilcetona, se trató bajo refrigeración con 1,63 ml, 12,8 mmol de trimetilclorosilano y se agitó a temperatura ambiente por 5

horas. El precipitado resultante se aspiró y se secó al vacío.

Rendimiento: 600 mg (35%)

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,46 (2H, m); 1,79 (2H, m); 2,37 (2H, m); 2,63 (6H, s); 2,75 (2H, m); 7,47 (2H, m); 7,91 (1H, s); 7,95 (1H, m); 8,06 (1H, m); 11,40 (1H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): 30,43; 31,13; 37,84; 63,88; 66,42; 105,84; 122,48; 124,55; 124,89; 125,71; 128,99; 10 135,00; 138,91; 139,58

Ciclohexanona de 4-benzo[b]tiofen-2-il-4-dimetilamina (Cet-6)

Se diluyeron 0,60 g, 1,7 mmol de clorhidrato de dimetil-(benzo[b]tiofen-2-il-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)amina 15 en 0,8 ml de agua, se añadieron 1,04 ml, 151 mmol de ácido clorhídrico concentrado y se agitó por 3 días a temperatura ambiente. Después de concluida la hidrólisis, se extrajo la mezcla de reacción 2 veces con 25 ml de dietiléter y se estableció la fase acuosa como alcalina con soda cáustica 5N, se 20 extrajo 3 veces con 25 ml de diclorometano, se secó con sulfato de sodio y se redujo al vacío.

Rendimiento (**Cet-6**): 0,44 g (95%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2,19 (10H, m); 2,52 (4H, m); 7,35 25 (3H, m); 7,84 (1H, m); 7,91 (1H, m)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): 33,74; 36,51; 38,05; 58,60;
121,87; 121,94; 123,35; 124,02; 124,16; 138,19; 139,17;
144,28; 209,50

5 **Componente Cet-7:**

Variante 1:

Clorhidrato de dimetil[8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il]amina

A 19,8 g, 94 mmol de una solución de 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitrilo en 100 ml de THF se agregaron bajo Argón y refrigeración durante 15 min. 3,750 ml, 375 mmol de una solución de bromuro de 3-fluorofenilo 0,5M en THF y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Para el reprocesamiento de la mezcla de reacción, se añadieron bajo refrigeración 150 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y 60 ml de agua y se extrajo 3 veces con 100 ml de dietiléter. La fase orgánica se separó con 50 ml de agua y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y se redujo. Se obtuvo un aceite café (26,5 g), que contiene el cetel 2 junto con el compuesto de fenilo 4. El producto bruto se diluyó en 156 ml de etilmetilcetona y se trató bajo refrigeración con 17,8 ml, 141 mmol de ClSiMe_3 . Después de un periodo de reacción de 6 horas, se obtuvo un rendimiento de 55% (16,3 g) como extracto seco blanco con un punto de fusión de 275-278°C.

Variante 2:

Clorhidrato de dimetil[8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il]amina

Se añadieron 5,00 g, 28,6 mmol de una solución de 1-bromo-3-fluorobenzol en 15 ml de éter absoluto por goteo a una suspensión de 694 mg, 28,6 mmol de magnesio en 10 ml de éter absoluto de manera tal que el éter hirvió. Después de que se agitó por 10 min. a temperatura ambiente, se disolvió por completo el magnesio. La solución de reacción se enfrió en baño de hielo y se agregaron por goteo a 10°C 3,00 g, 14,3 mmol de 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitrilo en 30 ml de THF absoluto. La preparación se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se trató la mezcla de reacción bajo refrigeración con 20 ml de una solución de NH₄Cl al 20% y 30 ml de agua y se extrajo 3 veces con 50 ml de éter. La fase orgánica se lavó con 50 ml de agua y luego con 50 ml de una solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ y se redujo al vacío.

El producto bruto se diluyó en 25 ml de etilmetilcetona, se trató con 3,2 ml, 25 mmol de ClSiMe₃ y se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío.

Rendimiento: 2,8 g (62%)

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

25

Variante 1: Ciclohexanona de 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenilo) (Cet-7)

Se diluyeron 7,2 g, 22,75 mmol de clorhidrato de dimetil[8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il]amina en 9,6 ml de agua, se trató con 14 ml, 455 mmol de ácido clorhídrico concentrado y se agitó por 4 días a temperatura ambiente. Después de concluida la hidrólisis, se extrajo la mezcla 2 veces con 50 ml de dietiléter, se estableció bajo refrigeración la fase acuosa como alcalina con soda cáustica 5N, con lo que se obtuvo el producto. La cetona **Cet-7** se pudo aislar como extracto seco amarillo con un punto de fusión de 83-88°C y un rendimiento de 50% (6,05 g).

Variante 2: Ciclohexanona de 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenilo) (Cet-7)

Se diluyeron 2,80 g, 8,86 mmol de clorhidrato de dimetil[8-(3-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il]amina en 3,7 ml de agua, se trató con 5,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó por 4 días a temperatura ambiente. Después de concluida la hidrólisis, se extrajo la mezcla 2 veces con 10 ml de éter, se estableció bajo refrigeración la fase acuosa como alcalina con soda cáustica 5N, se extrajo la mezcla de reacción 3 veces con 50 ml de diclorometano, se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se redujo al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía flash con CHCl₃/MeOH (20:1).

Rendimiento (**Cet-7**): 676 mg (32%), extracto seco incoloro.

Punto de fusión: 62-67°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2,02 (6H, s); 2,12 (5H, m); 2,45 (3H, m); 7,24 (3H, m); 7,43 (1H, m).

Estructura Cet-8:

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

En un matraz de tres cuellos de 500 ml se pusieron 8,4 g, 40 mmol de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-carbonitrilo en 150 ml de THF absoluto bajo Argón y enfriamiento. A los 0°C se agregaron por goteo durante 15 min. 100 ml, 100 mmol de solución 1M de bromuro de p-tolil magnesio, en THF. Luego se revolvió la preparación de la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente.

La preparación se trató bajo enfriamiento con una solución de 37 ml de cloruro de amonio al 20% y 50 ml de agua y se extrajo 3 veces con 50 ml de éter.

La fase orgánica se lavó con 50 ml de agua y una solución saturada de NaCl, se secó con sulfato de sodio y se redujo al vacío. El rendimiento bruto ascendió a 11,25 g (aceite café).

El producto bruto se diluyó en 60 ml de etilmetilcetona y se mezcló a 0°C con 7,6 ml, 60 mmol de trimetilclorosilano. Luego de 5 horas de agitación a temperatura ambiente se aspiró el sedimento resultante y se lavó nuevamente con suficiente etilmetilcetona fría.

Rendimiento: 5,64 g (45%), extracto seco blanco.

Punto de fusión: 230-234°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,19 (2 H, t); 1,67 (2 H, d); 2,13 (2 H, t); 2,44 (9 H, m); 2,89 (2 H, d); 3,87 (4 H, m); 7,43 (4 H, m); 10,82 (1 H, bs).

5

Ciclohexanona de 4-dimetilamino-4-m-tolilo (Cet-8)

Se diluyeron 2,76 g, 10 mmol de clorhidrato de dimetil-(8-m-tolil-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-amina en 4,2 ml de agua, se agregaron 6,15 ml de ácido clorhídrico y se
10 revolvió durante 76 horas a temperatura ambiente.

La solución se extrajo 2 veces con 25 ml de éter y se desechó la fase de éter. A la solución acuosa se añadió por goteo NaOH 5N hasta volverla alcalina. A continuación se extrajo 3 veces con 25 ml de diclorometano, la fase
15 orgánica se volvió a lavar con 25 ml de agua, se secó con Na_2SO_4 y se redujo.

Rendimiento de **Cet-8**: 1,69 g (73%), aceite amarilllo.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2,05 (10 H, m); 2,35 (3 H, s);
20 2,52 (2 H, m); 2,62 (2 H, m); 7,12 (1 H, m); 7,23 (3 H, m).

Estructura Cet-9:

Variante 1: **Clorhidrato de dimetil-(8-butil-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-amina**

25 En 150 ml de THF se pusieron 10,5 g, 50 mmol de carbonitrilo de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-carbonitrilo bajo enfriamiento y Argón. Se agregaron por go-

teo durante 15 min. cloruro butílico de magnesio 2M en 62,5 ml, 125 mmol de THF y se revolvió por 16 horas a temperatura ambiente.

La preparación se trató bajo enfriamiento una solución de 37 ml de cloruro de amonio al 20% y 50 ml de agua y se extrajo 3 veces con 50 ml de éter. La fase orgánica se lavó 1 vez con 50 ml de agua y una solución saturada de 1 vez con 50 ml de NaCl, se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se redujo al vacío.

Se diluyeron 2,05 g de producto bruto en 75 ml de etilmetilcetona, se trató bajo enfriamiento con 9,5 ml, 75 mmol de ClSiMe₃ y se revolvió durante 6 horas a temperatura ambiente. Se aspiró el sedimento blanco resultante y se secó al vacío.

Rendimiento: 3,1 g (22%)

¹H-NMR (DMSO-d₅): 0,91 (3 H, t); 1,31 (4 H, m); 1,56 (2 H, m); 1,75 (8 H, m); 2,64 (6 H, s); 3,87 (4 H, s); 9,87 (1 H, s).

Variante 1:

Ciclohexanona de 4-butil-4-dimetilamina (Cet-9)

Se prepararon 3,10 g, 11,1 mmol de clorhidrato de dimetil- (8-butil-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-amina en 4,7 ml de agua y 7 ml de HCl concentrado y se revolvió durante 24 horas a temperatura ambiente. La preparación se extrajo con 1 vez con 15 ml de éter, se ajustó alcalinamente la fase acuosa bajo enfriamiento con NaOH 5N y se extrajo 3 veces con 20 ml

de diclorometano. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se redujo al vacío.

Rendimiento: 1,96 g (89%), aceite.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,88 (3 H, t); 1,23 (4 H, m);
5 1,40 (2 H, m); 1,68 (2 H, m); 1,91 (2 H, m); 2,31 (2 H, m);
2,22 (6 H, s); 2,42 (2 H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 13,91; 23,21; 26,06; 29,53;
31,07; 37,04; 38,88; 55,36; 210,37.

10

Variante 2:

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

15

20

25

Una solución de 38,3 g, 0,182 mol de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-carbonitrilo se
trató en 420 ml de tetrahidrofurano absoluto, bajo enfria-
miento con una mezcla de cloruro de sodio congelada, con una
solución de cloruro butílico de magnesio 2M en 228 ml, 0,456
mmol de THF bajo Argón. Con esto la temperatura de reacción
no debió sobrepasar 10°C. Posteriormente se revolvió durante
16 horas a temperatura ambiente. Se produjo una solución café
claro. Al reprocesamiento de la mezcla de reacción se añadie-
ron por goteo bajo enfriamiento (0 a 10°C) 150 ml de una so-
lución saturada de cloruro de amonio. Se produjo un extracto
seco blanco, que se diluyó con aproximadamente 250 ml de
agua. La mezcla de reacción se extrajo 4 veces con 100 ml de
éter dietílico. La fase orgánica se lavó, se secó y se redujo
con 100 ml de agua y 100 ml de una solución saturada de clo-

ruro de sodio. Esto produjo 44,5 g de aceite amarillo, con un contenido de nitrilo resultante además del compuesto butílico deseado. El producto bruto se diluyó en 275 ml de etilmetilcetona, se trató con 32 ml, 0,245 mol de ClSiMe_3 bajo enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente en un matraz abierto. El clorhidrato se separó mediante múltiples filtraciones en intervalos de 2 horas. Después de un periodo de reacción de 6 a 8 horas se pudo aislar el clorhidrato de dimetil-(8-butyl-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-amina en un rendimiento de 82% (41,8g) como extracto seco blanco.

Variante 2:

Ciclohexanona de 4-butyl-4-dimetilamina (Cet-9)

Se diluyeron en 78 ml de agua 41,8 g, 0,15 mmol de clorhidrato de dimetil-(8-m-tolil-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-amina y se trataron con 100 ml de ácido clorhídrico al 37% bajo agitación y enfriamiento. La mezcla clara de reacción se agitó durante 7 días a temperatura ambiente. Después de haber concluido la hidrólisis, se extrajo la mezcla de reacción 2 veces con 70 ml de éter dietílico. Se desecharon los extractos orgánicos. La fase acuosa se volvió alcalina bajo enfriamiento con 5N de soda cáustica (250 ml aprox.) y se agitó enérgicamente. La solución se extrajo 3 veces con 100 ml de éter dietílico. Los extractos orgánicos unidos se lavaron 2 veces con 70 ml de agua, se secaron y redujeron. Se obtuvo ciclohexanona de 4-butyl-4-dimetilamina (**Cet-9**) como un aceite café claro con un rendimiento de 96% (28,4 g). Los

rendimientos en cetona, con respecto al cetal agregado en la primera etapa, ascendieron a 75%.

Estructura Cet-10:

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

Una solución de 39 g, 186 mmol de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-carbonitrilo se trató en 300 ml de THF bajo enfriamiento y Argón durante 15 min. con 550 ml, 10 550 mmol de una solución de 1M de cloruro de magnesio de 2-feniletilo y luego se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. Al reprocesamiento de la mezcla de reacción se añadieron bajo enfriamiento 295 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y 120 ml de agua y se extrajo 3 veces con 15 150 ml de éter dietílico. La fase orgánica se lavó con 100 ml de agua y 100 ml de una solución saturada de NaCl y después de redujo. Se obtuvieron 60,4 g de un aceite café. El producto bruto se diluyó en 310 ml de etilmetilcetona y se añadieron bajo enfriamiento 35,6 ml, 282 mmol de ClSiMe₃. Después 20 de 16 horas a temperatura ambiente se aspiró el extracto seco resultante y se lavó con etilmetilcetona.

Rendimiento: 50 g (83%)

Punto de fusión: 275-278°C.

25 **Ciclohexanona de dimetilamino-4-feniletilo (Cet-10)**

Se diluyeron 50 g, 154 mmol de clorhidrato de dimetil-(8-fenetil-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)amina en 60 ml

de agua, se trataron con 97,2 ml, 3,16 mol de ácido clorhídrico concentrado y se agitó 4 días a temperatura ambiente. Después de concluida la hidrólisis, se extrajo la mezcla de reacción 2 veces con 100 ml de éter dietílico y se volvió alcalina la fase acuosa bajo enfriamiento con soda cáustica 5N, con lo que se obtuvo un extracto seco, el cual se aspiró, se lavó 3 veces con 20 ml de agua y luego se secó.

Rendimiento de **Cet-10**: 25,3 g (67%) de extracto seco amarillo.

10 Punto de fusión: 60°C.

Estructura Cet-12:

Esta estructura se obtuvo bajo las condiciones de reacción ya mencionadas en lugar del producto final deseado. Cabe destacar que el clorhidrato de dimetil-(8-etil-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-amina se puede obtener a partir de bromuro etílico de magnesio y elaborar de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-carbonitrilo.

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

Se añadió por goteo una mezcla de 30,0 g, 0,3 mol de bromuro etílico y 16,0 g, 0,1 mol de 3-bromopiridina a 10,0 g de polvo de magnesio y 50 ml de éter dietílico. Después de finalizada la formación de reactivos de Grignard, se trató la solución gris a 0°C durante 15 min. con 10,5 g, 47,6 mmol de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-

carbonitrilo en 80 ml de THF y se agitó la solución de la reacción durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se añadieron bajo enfriamiento a la solución de la reacción 50 ml de una solución de cloruro de amonio al 20% y 50 ml de agua. La solución de la reacción se redujo con 100 ml de éter dietílico, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa 2 veces con 100 ml de Et₂O. Luego se lavaron con 50 ml de agua y 50 ml de una solución de cloruro de sodio las fases orgánicas reunidas, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se apartó el solvente al vacío. El residuo se absorbió en 200 ml de 2-butanona y se trató con 10 ml de Me₃SiCl a 0°C. La solución de reacción se agitó por 5 horas bajo humedad ambiente y se aspiró el extracto seco resultante.

Rendimiento: 6,8 g (64%), extracto seco café claro
¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,94 (3 H, t); 1,51-1,60 (2 H, m); 1,77-1,86 (8 H, m); 2,64 (6 H, 2 s); 3,83-3,89 (4 H, m).

Ciclohexanona de 4-dimetilamino-4-etilo (Cet-12)

Se diluyeron 6,67 g, 0,026 mmol de clorhidrato de dimetil-(8-etil-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-amina en 40 ml de clorhidrato 6N y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se extrajo dos veces con la mezcla de reacción con 100 ml de éter dietílico. Posteriormente, se volvió alcalina con NaOH 5N bajo enfriamiento y se extrajo nuevamente tres veces con 100 ml de Et₂O. Las fases orgánicas reunidas se se-

caron con Na_2SO_4 , se filtraron y se apartó el solvente al vacío.

Rendimiento: 4,16 g (92%), aceite café.

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 0,81 (3 H, t); 1,43-1,50 (2 H, q); 1,67-1,89 (2 H, m); 1,83-1,89 (2 H, m); 1,99-2,06 (2 H, m); 2,22 (6 H, 2 s); 2,39-2,43 (4 H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 8,71; 21,99; 30,41; 36,17; 37,07; 38,66; 55,53; 210,57.

10

Estructura Cet-13:

Morfolina 4-(8-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilo)

En un matraz frío se calentó una solución de 958 mg, 0,96 ml, 11 mmol de morfolina; 1,56 g, 10 mmol de 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ona y 829 mg, 12 mmol de 1,2,3-triazol
15 en 10 ml de tolueno durante 6 horas bajo reflujo en un separador de humedad. Luego se añadió por goteo esta solución bajo Argón a una solución de cloruro bencílico de magnesio 2M en 20 ml, 40 mmol de THF de manera tal que la temperatura interna se mantuvo bajo 24°C . Se agitó la mezcla por 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se agregaron por goteo bajo enfriamiento por agua helada 25 ml de una solución de cloruro de amonio al 20%. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa 3 veces con 20 ml de éter dietílico. Las
20 fases orgánicas reunidas se lavaron con 40 ml de soda cáustica 2N y 40 ml de agua, se secó con sulfato de sodio y se redujo al vacío. Se depuraron 4 g de producto bruto mediante
25

cromatografía flash (400 g, 20 veces con 7,5 cm) con etilacetato/ciclohexano (1:3).

Rendimiento: 2,87 g (90%), cristales blancos

Punto de fusión: 97-101°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,35-1,52 (m, 4H); 1,72-1,96 (m, 4H); 2,61-2,66 (m, 4H); 2,67 (s, 2H); 3,68-3,75 (m, 4H); 3,78-3,92 (m, 4H); 7,08-7,34 (m, 5H).

Ciclohexanona de 4-bencil-4-morfolin-4-ilo (Cet-13)

10 A 1,00 g, 3,15 mmol de una solución de morfolina 4-(8-bencil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il) en 5 ml de acetona se añadieron 5 ml de clorhidrato 6M. Después de 24 horas se volvieron a añadir a la solución de reacción 2,5 ml de clorhidrato 6M, se agitó a temperatura ambiente por 3 días, se
15 hizo alcalina (pH~9) con una solución de carbonato de calcio al 25% y se extrajo 3 veces con 20 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se redujeron al vacío.

20 Rendimiento: 753 g (87%), extracto seco blanco (Cet-13)

Punto de fusión: 124-127°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,47-1,72 (m, 2H); 1,98-2,14 (m, 4H); 2,48-2,68 (m, 2H); 2,70-2,77 (m, 2H); 2,78 (s, 4H);
25 3,72-3,81 (s, 4H); 7,12-7,36 (m, 5H).

Estructura Cet-14:

1-cloro-3-metoxi-propano

(Letsinger; Schnizer; J. Org. Chem.; 16; 1951; 704,706)

Se diluyeron 47,1 g, 50 ml, 0,523 mol de 3-metoxipropan-1-ol en 41,3 g, 42,6 ml, 0,523 mol de piridina, se enfrió a 10°C y se agregaron por goteo a 10-30°C 93,3 g, 56,9 ml, 0,784 mol de cloruro de tionilo, agitando energicamente. Se obtuvo un precipitado más consistente, y se volvió a agitar la mezcla por 3 horas a 65°C.

10 La preparación se vertió en una mezcla de 130 g de hielo y 26 ml de clorhidrato concentrado. Se extrajo la solución acuosa 2 veces con 20 ml de éter y se lavaron las fases orgánicas con una solución de K₂CO₃, se filtraron y destilaron bajo presión normal.

15 Punto de ebullición: 113°C

Rendimiento: 41,2 g (72%), líquido incoloro

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,93 (2H, m); 3,23 (3H, 2); 3,44 (2H, t); 3,66 (2H, t).

20 **Dimetil-[8-(3-metoxi-propil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il]-amina**

Se agregaron por goteo 10,0 g, 92 mmol de magnesio y I₂ en 30 ml de éter dietílico absoluto bajo atmósfera de argonato y calentamiento temporal a una solución de 10,0 g, 25 92 mmol de 1-cloro-3-metoxipropano en 15 ml de éter absoluto. Luego se volvió a agitar la preparación por 60 min, bajo reflujo, con lo que el magnesio no se diluyó por completo.

Bajo enfriamiento se añadieron por goteo 9,68 g, 46 mmol de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-carbonitrilo en 30 ml de THF absoluto. Se obtuvo un precipitado más consistente para una mejor entremezcla con 100 ml de THF absoluto, que se agitó a temperatura ambiente por 24 horas.

La preparación se trató bajo enfriamiento con 100 ml de una solución de NH_4Cl al 20% y 120 ml de agua, se separó la fase orgánica y luego se extrajo 3 veces con 120 ml de éter la fase acuosa.

Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 120 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y 120 ml de agua, se secaron con Na_2SO_4 y se redujeron al vacío. El rendimiento bruto ascendió a 10,8 g de aceite café.

Rendimiento: 8,11 g (75%), aceite amarillo

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 1,44 (8H, m); 1,62 (4H, m); 2,25 (6H, s); 3,21 (3H, s); 3,31 (2H, m); 3,82 (4H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 23,99; 26,52; 28,87; 29,88; 36,97; 55,24; 57,67; 63,40; 72,62; 108,07.

Ciclohexanona 4-dimetilamino-4-(3-metoxi-propilo)
(Cet-14)

Se diluyeron 8,11 g, 31,5 mmol de dimetil-[8-(3-metoxi-propil)-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il]-amina en 12 ml de agua bajo enfriamiento con 19,5 ml de clorhidrato concentrado y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó 2 veces con 75 ml de éter. Luego

la solución se hizo alcalina con NaOH 5N y se extrajo 3 veces con 75 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 75 ml de agua, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se separó el solvente al vacío.

5 Rendimiento: 6,03 g (90%), aceite amarillo

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,44 (4H, m); 1,68 (2H, m); 1,88 (2H, m); 2,00 (1H, m); 2,05 (1H, m); 2,20 (6H, s); 2,41 (2H, m); 3,22 (3H, s); 3,28 (2H, m).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 24,01; 26,34; 30,88; 36,15;
10 37,06; 55,26; 57,70; 72,55; 210,39.

Estructura Cet-15:

8-acetidin-1-il-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitrilo

15 A una mezcla de 8,1 ml de ácido clorhídrico 4N, 4,9 ml de metanol y 8,5 g, 10ml, 149 mmol de acetidina se agregaron bajo enfriamiento 4,84 g, 31 mmol de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona y luego 4,85 g, 74,4 mmol de cianuro de potasio en 15 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 días, se trató con 50 ml de agua y se
20 extrajo 3 veces con 50 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se redujeron al vacío.

Rendimiento: 6,77 g (98%), aceite

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

1-(8-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)acetidina

A una solución fenilcloruro de magnesio 2M en 12 ml, 24 mmol de THF se agregaron por goteo bajo enfriamiento y Argón 2,20 g, 9,9 mmol de una solución de nitrilo preparado recientemente en 25 ml de tetrahidrofurano libre de agua y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de 5 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y 5 ml de agua, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa 3 veces con 50 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se redujeron al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía flash (100g, 20 veces con 4,0 cm) con etilacetato/ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 670 mg (25%), aceite incoloro

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,27-1,40 (m, 2H); 1,55 -2,00 (m, 8H); 2,86 (t, 4H, $J = 6,8$ Hz); 3,76-3,89 (m, 4H); 7,24-7,45 (m, 5H).

Ciclohexanona de 4-acetidin-1-il-4-fenilo (Cet-15)

A una solución de 370 mg, 1,3 mmol de acetal preparado recientemente en 30 ml de acetona se agregaron 2 ml de ácido clorhídrico 6N y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Con la adición de soda cáustica 5N se obtuvo un pH 10 y se extrajo la fase acuosa 3 veces con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se redujeron al vacío.



Rendimiento: 274 mg (92%), extracto seco blanco

(Cet-15)

Punto de fusión: no determinable

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,67 (td, 2H, $J = 13,8; 6,9$ Hz);
 5 1,95-2,13 (m, 4H); 2,20-2,33 (m, 2H); 2,40-2,47 (m, 1H);
 2,52-2,57 (m, 1H); 2,94 (t, 4H, $J = 6,9$ Hz); 7,28-7,47 (m,
 5H).

Estructura Cet-16:

10 **1-(8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-
 1H-[1,2,3]triazol**

A una solución de 3,9 g, 25 mmol de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona en 40 ml de tolueno se añadieron 1,95 g, 2,29 ml, 27,5 mmol de pirrolidina; 2,07 g, 30 mmol de
 15 1,2,3-triazol y 7,14 g de 4 Å tamiz molecular. La mezcla se agitó por 7 horas a 90°C. Luego se decantó la solución y se siguió procesando.

1-(8-butyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)pirrolidina

20 A una solución 2M de 25 ml, 50 mmol de *n*-cloruro butílico de magnesio en THF se agregaron por goteo bajo enfriamiento y Argón aprox. 6,9 g, 25 mmol de la solución de reacción de un derivado de triazol recientemente preparado en 38 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura
 25 ambiente durante la noche y se vació en 60 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa 3 veces con 70 ml de éter dietílico.

co. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio, se redujeron al vacío y se depuraron 12 g de residuo mediante cromatografía flash (400 g, 20 veces con 7,6 cm) con etilacetato/metanol (9:1).

5 Rendimiento: 2,70 g (40% por sobre dos etapas),
aceite café

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

Ciclohexanona 4-butil-4-pirrolidin-1-ilo (Cet-16)

A una solución de 2,70 g, 10,1 mmol de acetal en
100 ml de acetona se agregaron 10,0 ml de agua y 14,0 ml de
15 ácido clorhídrico al 37% y se agitó a temperatura ambiente
durante la noche. Luego a la mezcla se añadió por goteo len-
tamente soda cáustica 4M, hasta alcanzar un pH de 10. La mez-
cla se extrajo 4 veces con 40 ml de éter dietílico, las fases
orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se redu-
20 jeron al vacío. Se redujeron 2,6 g de producto bruto mediante
cromatografía flash (260 g, 30 veces con 5,6 cm) con etilace-
tato/metanol (9:1).

Rendimiento: 1,06 g (47%) aceite café (**Cet-16**)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,88 (t, 3H, $J = 6,7$ Hz); 1,14-
25 1,34 (m, 4H); 1,40-1,50 (m, 2H); 1,62-1,88 (m, 8H); 2,04 (dt,
2H, $J = 15,0, 3,9$ Hz); 2,42 (ddd, 2H, $J = 6,3, 11,8, 15,5$
Hz); 2,63 (t, 4H, $J = 6,0$ Hz).

Estructura Cet-17:

Metil-[8-(2-metil-2H-[1,2,3]triazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-amina

5 Bajo atmósfera de argonato se agregó butil-litio (2,5M en hexano, 9,2 ml, 23,0 mmol) y se enfrió a -78°C. Se diluyó 1,30 ml, 23 mmol de 1-metil-1,2,4-triazol en 60,0 ml de THF absoluto y se añadió por goteo bajo enfriamiento a -78°C. Posteriormente se volvió a agitar a esta temperatura
10 por 10 min. A esta solución se agregaron por goteo rápido 2,12 g, 10,8 mmol de 8-metilamino-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitrilo en 15 ml de THF absoluto en baño frío a -78°C. Luego se volvió a agitar la solución de reacción en baño frío por una hora y se calentó lentamente a 0°C. Durante la noche
15 se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Luego se hidrolizó con 10 ml de agua a 0°C, se extrajo la fase acuosa 3 veces con 50 ml de cloroformo, se lavó la fase orgánica con 50 ml de agua y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se secó con Na₂SO₄ y se redujo al vacío. Se
20 depuró el producto mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (15:1).

Rendimiento: 1,93 g (71%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,54 (2H, m); 1,72 (2H, m); 1,91 (5H, m); 2,10 (2H, m); 3,84 (4H, m); 4,01 (3H, s); 7,74 (1H,
25 s).



Ciclohexanona de 4-metilamino-4-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo) (Cet-17)

Se trataron 4,2 g, 16,646 mmol de metil-[8-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-

5 amina a temperatura ambiente con 330 ml de ácido sulfúrico al 5% y se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. La preparación de reacción se trató con 120 ml de éter. Se separaron las fases, la fase acuosa se hizo alcalina con NaOH 5N y se extrajo 4 veces con 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se

10 secó con sulfato de sodio y se redujo al vacío hasta secarse por completo. Se pudo obtener el producto como extracto seco cristalino incoloro en un rendimiento de 83% (2,89 g, 13,862 mmol).

15 **Estructuras Indol**

Síntesis de la estructura

Las síntesis de piridinamina de yodo son conocidas y demostrables mediante la orto-metalización de la aminopiridina correspondiente protegida por pivaloilo en una secuencia

20 de tres etapas: J. A. Turner, *J. Org. Chem*, **1983**, 48, 3401; L. Estel, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2740; J. Malm, B. Rehn, A. B. Hörnfeld, S. Gronowitz, *J. Het. Chem.* **1994**, 31, 11.

25 La síntesis de 4-(triethylsilil)but-3-in-1-ol se describe en la bibliografía y se efectuó de manera análoga a los siguientes documentos: B. C. Bishop, I. F. Cottrell, D.

Hands *Synthesis*, **1997**, 1315; C. Cheng, D. R. Lieberman, R. D. Larsen, R. A. Reamer, T. R. Verhoeven, P. J. Reidor *Tet. Lett.*, **1988**, 5355.

5 **Estructuras Generales:**

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

Se diluyeron 34,99 g, 0,50 mol de 3-butin-1-ol en 1,2 l de THF bajo nitrógeno y luego se enfrió a -30°C. A esta
10 solución se añadieron por goteo durante 15 min. *n*-BuLi (640 ml, 1,02 mol, solución 1,6M en *n*-hexano) de manera tal que la temperatura no ascendió -20°C. Después de 1 hora a -20°C se agregó por goteo a lo largo de 30 minutos 171,4 ml, 1,02 mol de una solución de trietilclorosilano en 300 ml de THF.
15 Se retiró el baño frío y se agitó la solución de reacción por 15 horas a temperatura ambiente. Bajo el enfriamiento por baño frío se secó la mezcla de reacción con una solución acuosa de Na₂CO₃ al 1% y se extrajo 2 veces con 500 ml de hexano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 300 ml de una so-
20 lución saturada de cloruro de sodio y se secaron con MgSO₄. Después de la filtración del agente secante se retiraron los solventes en un evaporador rotatorio y se depuró el residuo mediante destilación (p=0,05 mbar, temperatura de cabeza=115-110°C) y se obtuvo 88,9 g (60%) de trietil(4-
25 (trietilsilil)but-3-iniloxi)silano.

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

Se diluyeron 32,99 g, 110,66 mmol de trietil(4-(triethylsilyl)but-3-yn-1-yl)silano en 336 ml de MeOH con 62 ml de clorhidrato 2N y se agitó la mezcla por 4 horas a temperatura ambiente. Luego se añadieron a la solución 250 ml de hexano con 200 ml de agua y se extrajo la fase acuosa 3 veces con 100 ml de hexano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 100 ml de agua y con 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con MgSO_4 . Después de la filtración del agente secante, se retiraron los solventes en un evaporador rotatorio. Una cromatografía de columna del residuo (hexano/éter = 4:1, luego éter) produjo 19,6 g (96%) de 4-triethylsilylbut-3-yn-1-ol como aceite incoloro.

Estructura Ind-1

N-(piridin-2-yl)pivalamida

Bajo nitrógeno se trataron 25,00 g, 265,6 mmol de 2-aminopiridin en 425 ml de DCM con 46,00 ml, 332 mmol de Net_3 . La solución se enfrió a -5°C , se agregó por goteo 35,95 ml, 292,20 mmol de una solución de trimetilacetilcloruro en 50 ml de DCM y se agitó nuevamente por 15 min, a -5°C . Luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 2 horas. La suspensión se lavó con 200 ml de agua y luego con una solución diluida de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó con MgSO_4 . Después de la filtración del agente secante y la extracción del solvente en un evaporador rotatorio, se recristalizó el residuo (48,30 g) con 100 ml de hexano a temperatura de ebu-

llición. Se obtuvo 42,80 g (91%) de N-(piridin-2-il)pivalamida en forma de cristales incoloros.

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

5 Se diluyeron bajo nitrógeno 14,25 g, 80 mmol de N-(piridin-2-il)pivalamida y 29,80 ml, 200 mmol de TMEDA en 400 ml de THF y se agregaron por goteo 125 ml, 200 mmol de *n*-BuLi (solución 1,6M en *n*-hexano) a -75°C. La mezcla se agitó por 15 min. a -75°C y luego por 2 horas a -10°C. Después del en-

10 friamiento renovado a -75°C se añadió una solución de yodo (50,76 g, 200 mmol) en 200 ml de THF y se agitó la mezcla de reacción por 2 horas. Luego se calentó a 0°C y se secó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La fase

15 acuosa se extrajo 2 veces con 150 ml de DCM y se secaron las fases orgánicas reunidas con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante y la extracción del solvente en un evaporador rotatorio, se depuró el residuo mediante cromatografía de columna (éter : ciclohexano = 3:1) y se obtuvo 14,80 g (615) de N-(3-iodopiridina-2-il)pivalamida.

20

3-iodopiridina-2-amina

Se trataron 13,80 g, 45,36 mmol de N-(3-iodopiridina-2-il)pivalamida con 394 ml de H₂SO₄ (24% del peso total) y se agitó la mezcla por 60 min. bajo reflujo. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se neutralizó

25 con NaOH 4N y NaHCO₃, se extrajo la fase acuosa 3 veces con 200 ml de DCM y se secaron las fases orgánicas reunidas con

MgSO₄. Después de la filtración, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. Se obtuvo 9,70 g (97%) de 3-iodopiridina-2-amina como extracto seco de color cremoso.

5 **2-(2-(triethylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-
il)etanol**

Bajo nitrógeno se agitó por 15 horas a 100°C una mezcla de 0,46 g, 2,09 mmol de 3-iodopiridina-2-amina; 0,58 g, 3,14 mmol de 4-(triethylsilyl)but-3-in-1-ol; 0,083 g, 0,105
10 mmol de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio(II)-dicloruro-diclorometano; 0,086 g, 2,09 mmol de cloruro de litio y 0,44 g, 4,18 mmol de carbonato de sodio en 21 ml de DMF. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con EtOAc/éter (1:1) y se añadió agua. La suspensión
15 de dos fases se filtró mediante tierra de filtración. Después de la separación de las fases se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con MgSO₄. Después de la filtración del agente secante, se
20 retiró el solvente en un evaporador rotatorio. Una cromatografía de columna del residuo (n-hexano/EtOAc = 2:1, luego n-hexano/EtOAc = 21:1) produjo 0,46 g (80%) de 2-(2-(triethylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-il)etanol.

25 **2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-il)etanol (Ind-1)**

Se agitaron por 6 horas a 50°C y luego por 10 horas a temperatura ambiente 1,00 g, 3,62 mmol de 2-(2-

(triethylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanol con 10,86 ml, 10,86 mmol de TBAF (solución 1M en THF). El solvente se retiró en un evaporador rotatorio y se depuró el residuo mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH = 9:1, luego 1:1).
5 Se obtuvo 0,46 g (79%) de 2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanol como extracto seco blanco.

Estructura Ind-2

2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)ethanol (Ind-2)

10 Se diluyeron 1,99 g, 7,24 mmol de 2-(2-(triethylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)ethanol en 17 ml de THF y se trató la mezcla a 0°C con 7,96 ml, 7,96 mmol de TBAF (solución 1M en THF). Se agitó por una hora a 0°C y luego se calentó a temperatura ambiente. Se añadieron nuevamente
15 7,96 ml, 7,96 mmol de TBAF (solución 1M en THF) y agua (5 gotas). Después de 2 días a temperatura ambiente, se añadieron 20 ml de agua y se extrajo la fase acuosa 3 veces con 60 DCM. Se reunieron las fases orgánicas y se lavaron 2 veces con 20 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron
20 con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante, se retiraron los solventes en un evaporador rotatorio y se depuró el residuo mediante una cromatografía de columna (DCM/MeOH = 4:1). Se obtuvo 0,60 g (51%) de 2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)ethanol como aceite incoloro que se
25 solidificó con el tiempo.

Estructura Ind-3

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

Bajo nitrógeno se agregaron 16 ml, 115,7 mmol de Net_3 a 15 g, 92,5 mmol de 5-(trifluorometil)piridin-2-amina en 190 ml de DCM. La solución se enfrió a -5°C y se añadieron por goteo 12,5 ml, 101,8 mmol de una solución de trimetilacetilcloruro en 65 ml de DCM y se agitó la mezcla por 15 min. en un baño frío. Luego se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La suspensión se lavó con 150 ml de agua y con una solución diluida de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante y la extracción del solvente en un evaporador rotatorio, se cristalizó el residuo. Se obtuvo 20,8 g (91%) de N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pivalamida.

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

Se diluyeron bajo nitrógeno 22 g, 89,4 mmol de N-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pivalamida y 33,3 ml, 223,4 mmol de TMEDA en 400 ml de THF y se añadieron por goteo a -75°C 139,6 ml, 223,4 mmol de *n*-BuLi (solución 1,6M en *n*-hexano). La mezcla se agitó por 2 horas a -75°C . Conservando la temperatura, se agregaron por goteo 56,7 g, 223,4 mmol de una solución de yodo en 280 ml de THF y se agitó la mezcla de reacción por 2 horas. Se calentó a 0°C y se secó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La fase acuosa se extrajo 2 veces con 150 ml de DCM y se secaron las fases orgánicas reunidas con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante, se retiró el solvente en un

evaporador rotatorio y se depuró el residuo mediante una cromatografía de columna (éter : ciclohexano = 1:1). Se obtuvo 13 g (39,1%) de N-(3-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)pivalamida.

5

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

Se agregaron 16,8 g, 45,1 mmol de N-(3-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)pivalamida a 392 ml (24% de peso total) de H₂SO₄ y se agitó la mezcla por 60 min. bajo reflujo. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se neutralizó con NaOH 4N y NaHCO₃, se extrajo la fase acuosa 3 veces con 200 ml de DCM y se secaron las fases orgánicas reunidas con sulfato de magnesio. Después de la filtración, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. Se obtuvo 13 g (100%) de 3-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como extracto seco de color cremoso.

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

Bajo nitrógeno se agitó por 15 horas a 100°C una mezcla de 13 g, 45,1 mmol de 3-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina; 12,4 g, 67,7 mmol de 4-(triethylsilyl)but-3-in-1-ol; 1,78 g, 2,26 mmol de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio(II)-dicloruro-diclorometano; 1,86 g, 45,1 mmol de cloruro de litio y 9,54 g, 90,3 mmol de carbonato de sodio en 460 ml de DMF. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató

94

con EtOAc/éter (1:1) y se añadió agua (2 litros). La suspensión de dos fases se filtró mediante tierra de filtración. Después de la separación de las fases se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 veces con 1 lt.). Las fases orgánicas se
5 reunieron, se lavaron con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con MgSO₄. Después de la filtración del agente secante, se retiraron los solventes en un evaporador rotatorio. Se realizó una cromatografía de columna del residuo (tert.-butilmetileter/n-hexano = 2:3). A conti-
10 nuación se agregó la fracción de la mezcla obtenida 4 veces con 20 ml de diclorometano, respectivamente, y se aspiró a partir del extracto seco cristalino blanco. Los primeros 3 precipitados fraccionados produjeron 3,8 g (24,4%) de 2-(2-(triethylsilyl)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-
15 il)etanol.

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

Se agregaron 33,1 ml, 33,1 mmol de TBAF (solución
20 1M en THF) a 3,8 g, 11,0 mmol de 2-(2-(triethylsilyl)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanol y se agitó la mezcla por 6 horas a 50°C y luego por 10 horas a temperatura ambiente. El solvente se retiró en un evaporador rotatorio. Se obtuvo 2,4 g (94,5%) de 2-(5-(trifluorometil)-
25 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanol.

Estructura Ind-4

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

Bajo gas inerte se diluyeron 3,56 g, 13,57 mmol de trifenilfosfina en 20 ml de THF absoluto. La solución se enfrió a -5 °C. Se añadieron por goteo durante 15 min. y bajo agitación 2,75 g, 13,6 mmol de diisopropilazodicarboxilato disuelto en 20 ml de THF. Se obtuvo un precipitado blanco. La suspensión se agitó por 30 min. a -5°C. Posteriormente se agregó por goteo durante 30 min. una mezcla de 1100 mg, 6,78 mmol de **Ind-1** y 965 µl, 13,57 mmol de ácido tioacético en 20 ml de THF. La reacción fue ligeramente exotérmica. La temperatura se mantuvo por una hora más a -5°C. Al calentar lentamente la suspensión a temperatura ambiente, se volvió en una solución clara. Después de agitar por 18 horas a 23°C el tetrahydrofurano, éste se destiló considerablemente. La mezcla resultante de sustancias (8,5 g, aceite café) se diluyó con 30 ml de etilacetato y se extrajo con 1 vez con 10 ml, 3 veces con 5 ml de ácido clorhídrico 1N. A las fases acuosas reunidas se agregaron 25 ml de una solución saturada de carbonato sódico hidrogenado. La mezcla se extrajo 3 veces con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se destiló el solvente al vacío. Se obtuvo 1,12 g (75%) de etanotioato de S-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etilo como extracto seco casi blanco.

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

Bajo Argón se enfriaron 20 ml de metanol bajo 0°C. Luego se añadieron por goteo lentamente 3 ml, 42 mmol de acetilcloruro. La reacción fue exotérmica. Se mantuvo la temperatura de la adición por goteo bajo 15°C. La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. Se diluyeron 600 mg, 2,724 mmol de etanotioato de S-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etilo en 10 ml de metanol/diclorometano 1:1 y se añadieron por goteo a lo largo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó por 18 horas a 23°C. Se destiló el solvente. El residuo anaranjado se suspendió en 5 ml de ciclohexano, se filtró y se lavó 3 veces con 1 ml de ciclohexano. Se obtuvo 578 mg (99%) de **Ind-4** de coloración beige probablemente como clorhidrato, con un punto de fusión de 138-150°C.

Estructura Ind-5

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

Bajo gas inerte se diluyeron 3,83 g, 14,6 mmol de trifenilfosfina en 20 ml de THF absoluto. Se enfrió la solución a -5 °C. Se añadieron por goteo durante 15 min. y bajo agitación 2,18 g, 10,78 mmol de diisopropilazodicarboxilato disuelto en 20 ml de THF. Se obtuvo un precipitado blanco. La suspensión se agitó por 30 min. a -5°C. Posteriormente se agregó por goteo durante 30 min. una mezcla de 1700 mg, 5,38 mmol de **Ind-2** (51% (g/g de pureza) y 765 µl, 10,75 mmol de

ácido tioacético en 20 ml de THF. La reacción fue ligeramente exotérmica. La temperatura se mantuvo por una hora más a -5°C. Al calentar lentamente la suspensión a temperatura ambiente, se volvió en una solución clara. Después de agitar
5 por 65 horas a 23°C el tetrahidrofurano, éste se destiló considerablemente. La mezcla resultante de sustancias (7,3 g, aceite café) se diluyó con 30 ml de etilacetato y se extrajo con 1 vez con 10 ml, 3 veces con 5 ml de ácido clorhídrico 1N. A las fases acuosas reunidas se agregaron 60 ml de una
10 solución saturada de carbonato sódico hidrogenado, La mezcla se extrajo 3 veces con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se destiló el solvente al vacío. Se obtuvo 1,05 g (82%) de etanotioato de S-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)etilo
15 como aceite café.

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

Bajo Argón se enfriaron 30 ml de metanol bajo 0°C.
20 Luego se añadieron por goteo lentamente 3 ml, 42 mmol de acetilcloruro. La reacción fue exotérmica. Se mantuvo la temperatura de la adición por goteo bajo 15°C. La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. Se diluyeron 1,05 mg, 4,77 mmol de etanotioato de S-2-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)etilo en 10 ml de metanol y se añadieron por
25 goteo a lo largo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó por 18 horas a 23°C. Se destiló el solvente. El residuo ana-

ranjado se suspendió en 10 ml de éter dietílico, se filtró y se lavó 3 veces con 1 ml de éter dietílico. Se obtuvo 975 mg (95%) de **Ind-5** de coloración beige probablemente como clorhidrato, con un punto de fusión de 182-195°C.

5

Ejemplos

Ejemplo 1:

4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)], 1 diastereómero

Se añadieron 0,13 g, 0,62 mmol de cetona **Cet-1** y 0,10 g, 0,62 mmol de **Ind-1** a 4 ml de diclorometano ultraseco. Se cerró el recipiente para microondas mediante un tabique y se limpió con nitrógeno. Se agregaron rápidamente 0,47 ml, 2,47 mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La mezcla se calentó por 2 veces con 20 min. a 120°C en microondas. Se trató la mezcla de reacción con NaOH 2N y se agitó por 20 min. La fase orgánica se separó y luego se extrajo la fase acuosa con 3 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. A 0,71 g de extracto seco resultante se agregaron 7 ml de metanol y se agitó la mezcla por 2 horas a temperatura ambiente. Se aspiró el extracto seco, se volvió a lavar con un poco de metanol y se secó.

Rendimiento (Ejemplo 1): 0,17 g (78%), extracto seco de coloración cremosa

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,65-2,8 (m, 16H); 3,17 (s, 1H); 3,96 (m, 2H); 6,93-6,8 (m, 1H); 7,40-7,70 (bm, 4H); 7,76 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 11,40 (s, 1H).

Ejemplo 2:

4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; metanosulfonato, mezcla de diastereómeros

Se añadieron 0,13 g, 0,62 mmol de cetona **Cet-1** y 0,10 g, 0,62 mmol de **Ind-1** a 4 ml de diclorometano ultraseco. Se cerró el recipiente para microondas mediante un tabique y se limpió con nitrógeno. Se agregaron rápidamente 0,26 ml, 1,36 mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La mezcla se calentó 2 veces por 20 min. a 90°C en microondas. Se volvieron a agregar 0,26 ml, 1,36 mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato y se calentó la mezcla por 1 vez con 20 min. y luego 1 vez con 20 min. a 120°C en microondas.

Se trató la mezcla de reacción con NaOH 2N y se agitó por 20 min. La fase orgánica se separó y luego se extrajo la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. Al extracto seco resultante se agregaron 7 ml de metanol y se agitó la mezcla por 2 horas a temperatura ambiente. Se aspiró el

extracto seco, se lavó con un poco de metanol y se secó (0,14g, 63%). Para la obtención del metanosulfonato se diluyeron 0,14 g, 0,39 mmol de extracto seco en 2 ml de diclorometano y se añadieron 0,028 ml de ácido metanosulfónico. A la
5 solución ya clara se añadió por goteo por 1 min, 0,5 ml de acetona y éter hasta obtener un compuesto mezclable. Posteriormente se aspiró el precipitado, se lavó por partes con éter y se secó a 50°C bajo ultravacío.

Rendimiento (Ejemplo 2): 0,16 g (90%), mezcla de
10 diastereómeros (6 : 1 aprox.)

Ejemplo 3:

4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-5-azaindol)], mezcla de
15 **diastereómeros**

Se añadieron 0,13 g, 0,62 mmol de cetona **Cet-1** y 0,10 g, 0,62 mmol de **Ind-2** a 4 ml de diclorometano ultraseco. Se cerró el recipiente para microondas mediante un tabique y se limpió con nitrógeno. Se agregaron rápidamente 0,47 ml,
20 2,47 mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La mezcla se calentó por 40 min. a 120°C en microondas. Se trató la mezcla de reacción con NaOH 2N y se agitó por 20 min. La fase orgánica se separó y luego se extrajo la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron con sulfato de magnesio. Después de
25 la filtración del agente secante, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. Al extracto seco resultante se agrega-

101

ron 7 ml de metanol y se agitó la mezcla por 48 horas a temperatura ambiente. Se aspiró el extracto seco, se volvió a lavar con un poco de metanol y se secó.

Rendimiento (Ejemplo 3): 0,06 g (28%), extracto seco d coloración cremosa (mezcla de diastereómeros 5 : 1 aprox.)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: diastereómero 1: 1,63 (t, 2H); 2,13 (bd, 2H); 2,16 (t, 2H); 2,27 (s, 6H); 2,11 (bd, 2H); 2,77 (m, 2H); 3,98 (m, 2H); 7,26 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,56 (t, 2H); 7,63 (m, 2H); 8,12 (d, 1H); 8,76 (s, 1H); 11,33 (bs, 1H).

Peaks adicionales de diastereómero 2: 1,74-1,80 (bt, 4H); 2,06 (s, 6H); 3,91 (m, 2H); 7,43-7,48 (m, 1H); 8,19 (d, 1H); 8,84 (s, 1H); 11,8 (bs, 1H).

15

Ejemplo 4:

4-(dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)] ; metanosulfonato, 1 diastereómero

Se añadieron bajo nitrógeno 0,13 g, 0,62 mmol de cetona **Cet-2** y 0,10 g, 0,62 mmol de **Ind-1** 2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)etanol a 4 ml de diclorometano ultraseco. Se agregaron rápidamente 0,48 ml, 2,47 mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La mezcla se agitó por 5 días a temperatura ambiente. Después de la adición de tetrahidrofurano, la mezcla se hizo básica con una solución acuosa 1M de Na_2CO_3 (pH=11) y se agitó a temperatura ambiente durante 20

25

101

min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa 2 veces con THF. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. Al extracto seco resultante se agregaron 3 ml de metanol y se agitó la mezcla por 18 horas a temperatura ambiente. Se aspiró el extracto seco, se lavó con un poco de metanol y se secó a 50°C con una bomba de vacío de difusión de aceite (0,09 g, 43%).

Para la obtención del metanosulfonato se diluyeron 0,07 g, 0,19 mmol de extracto seco en 2 ml de diclorometano y se añadieron a temperatura ambiente 0,014 ml de ácido metanosulfónico. A la suspensión se añadieron 10 ml de éter después de 5 min. Luego de 30 min. de agitación a temperatura ambiente, se aspiró el extracto seco, se lavó con éter y se secó a 50°C con una bomba de vacío de difusión de aceite.

Rendimiento (Ejemplo 4): 0,07 g (79%)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,87-1,98 (m, 4H); 2,26-2,35 (m, 5H); 2,59-2,65 (m, 8H); 2,71 (t, 2H); 3,97 (t, 2H); 6,98-7,04 (m, 1H); 7,32 (t, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,11 (d, 1H); 9,55 (bs, 1H); 11,60 (s, 1H).

25

Ejemplo 5:

4-(dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexano-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-5-azaindol)], 1 diastereómero

Se añadieron bajo nitrógeno 0,13 g, 0,62 mmol de cetona **Cet-2** y 0,10 g, 0,62 mmol de **Ind-2** a 4 ml de diclorometano ultraseco. Se agregaron rápidamente 0,48 ml, 2,47 mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La mezcla se agitó por 6 días a temperatura ambiente. Después de la adición de tetrahidrofurano, la mezcla se hizo básica con una solución acuosa 1M de Na₂CO₃ (pH=11) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa 2 veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. La depuración del residuo mediante cromatografía de columnas (diclorometano:metanol = 19:1) produjo 0,05 g, 22% de 4-(dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexano-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-5-azaindol)], 1 diastereómero

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,84 (bt, 2H); 2,01 (bd, 2H); 2,29 (bt, 2H); 2,5 (s, 6H, superpuesto por DMSO); 2,60 (bd, 2H); 2,85 (t, 2H); 4,01 (t, 2H); 7,30-7,34 (m, 1H); 7,48-7,53 (m, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,86-7,91 (m, 1H); 8,29 (d, 1H); 9,09 (s, 1H); 12,37 (bs, 1H).

Ejemplo 6:

4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,8'-
(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato
(4:3), 1 diastereómero

Se añadieron 0,27 g, 1,23 mmol de **Cet-1** y 0,20 g,
5 1,23 mmol de **Ind-1** a 4 ml de diclorometano ultraseco. Se ce-
rró el recipiente para microondas mediante un tabique y se
limpió con nitrógeno. Se agregaron rápidamente 1,1 ml, 4,9
mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La mezcla se
calentó por 40 min. a 120°C en microondas. Se trató la mezcla
10 de reacción con una solución 1M de NaCO₃ (pH = 11) y se agitó
por 20 min. La fase orgánica se separó y luego se extrajo la
fase acuosa 3 veces con diclorometano. Los extractos orgáni-
cos reunidos se lavaron con agua y se secaron con sulfato de
magnesio. Después de la filtración del agente secante, se re-
15 tiró el solvente en un evaporador rotatorio. Al extracto seco
resultante se agregaron 7 ml de metanol y se agitó la mezcla
por 2 horas a temperatura ambiente. Se aspiró el extracto se-
co, lavó con un poco de metanol y se secó (0,257 g, 57%).

Para la obtención del citrato se diluyó 0,1 g, 0,27
20 mmol de extracto seco en 6 ml de etanol caliente y se añadie-
ron 0,053 g de una solución caliente de ácido cítrico en 1,4
ml de etanol. La solución se agitó por 3 días a temperatura
ambiente. Posteriormente se aspiró el precipitado, se lavó
por partes con éter y se secó a 60°C bajo ultravacío.

25 Rendimiento (Ejemplo 6): 0,109 g (71%)

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,68-1,89 (m, 4H);
2,1-2,3 (m, 8H); 2,50-2,58 (q, 3H); 2,68 (m, 4H); 3,96 (m,

2H); 6,93-6,99 (m, 1H); 7,43-7,64 (m, 5H); 7,75 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 11,40 (s, 1H).

Ejemplo 7:

5 **4-(metilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)];** **citrato**
(1:1), 1 diastereómero

Se añadieron 0,125 g, 0,62 mmol de cetona **Cet-3** y 0,10 g, 0,62 mmol de **Ind-1** a 4 ml de diclorometano. Se cerró el recipiente para microondas mediante un tabique y se limpió con nitrógeno. Se agregaron rápidamente 0,48 ml, 2,5 mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La mezcla se calentó por 30 min. a 120°C en microondas. Se trató la mezcla de reacción con una solución 2N de NaOH y se agitó por 20 min. La fase orgánica se separó y luego se extrajo la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. La depuración del residuo mediante cromatografía de columnas (diclorometano:metanol = 4:1) produjo 0,06 g, 28% de 4-(metilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)].

Para la obtención del citrato se diluyó 0,053 g, 0,15 mmol de 4-(metilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)] en 4 ml de etanol caliente y se añadieron 0,032 g de una solución ca-

liente de ácido cítrico en 1 ml de etanol. La solución se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se aspiró el precipitado, se lavó por partes con éter y se secó a 60°C bajo ultravacío.

5 Rendimiento (Ejemplo 7): 0,07 g (85%)

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,76-1,83 (bt, 2H), 1,87-1,93 (bd, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,16-2,25 (bt, 2H); 2,47 (d, 2H); 2,54 (d, 2H); 2,55-2,60 (m, 2H); 2,70 (bt, 2H); 3,98 (bt, 2H); 6,95-6,99 (m, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,56 (t, 2H); 7,66 (d, 2H); 7,77 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 11,46 (s, 1H) señal amplia a 8,5-12,0

Ejemplo 8:

4-(metilamino)-4-tiofeno-2-il-espiro[ciclohexano-
15 1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato (4:3), 1 diastereómero

Se añadieron bajo nitrógeno 0,13 g, 0,62 mmol de cetona **Cet-4** y 0,10 g, 0,62 mmol de **Ind-1** a 4 ml de diclorometano ultraseco. Se agregaron rápidamente 0,48 ml, 2,5 mmol
20 de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La mezcla se agitó por 15 días a temperatura ambiente. Después de la adición de tetrahidrofurano, la mezcla se hizo básica con una solución 1M de Na₂CO₃ y se agitó durante 20 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa 2 veces con tetrahi-
25 drofurano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente se-

cante, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. El extracto seco resultante se trató con 5 ml de metanol y se agitó la mezcla por 18 horas a temperatura ambiente. Se aspiró el extracto seco, se lavó con un poco de metanol y se secó con una bomba de vacío de difusión de aceite (0,118 g, 54%).

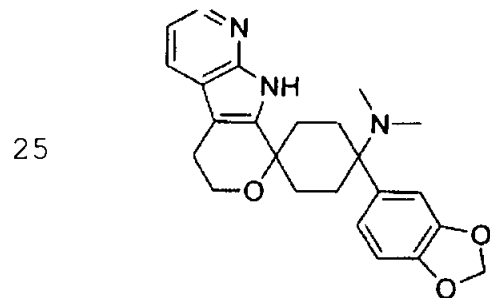
Para la obtención del citrato se diluyó 0,112 g, 0,32 mmol de extracto seco en 4 ml de etanol caliente y se añadieron 0,066 g de una solución caliente de ácido cítrico en 1,5 ml de etanol. La solución se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se aspiró el precipitado, se lavó por partes con éter y se secó a 60°C bajo ultravacío.

Rendimiento (Ejemplo 8): 0,117 g (68%)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,86-1,99 (m, 4H); 2,14 (s, 3H); 2,18 (bd, 2H); 2,31 (bd, 2H); 2,47 (d, 1,4H); 2,54 (d, 1,4H); 2,69 (t, 2H); 3,95 (t, 2H); 6,96-6,99 (m, 1H); 7,16 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 11,51 (s, 1H) señal amplia a 8,0-12,0

Ejemplo 9:

**4-(dimetilamino)-4-benzo[1,3-dioxo]-
espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-
azaindol)]; citrato (1:1), 1 diastereómero**



Se añadieron bajo nitrógeno 0,16 g, 0,62 mmol de cetona **Cet-5** y 0,10 g, 0,62 mmol de **Ind-1** a 4 ml de diclorometano ultraseco. Se agregaron rápidamente 0,48 ml, 2,5 mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La mezcla se agitó por 15 días a temperatura ambiente. Después de la adición de tetrahidrofurano, la mezcla se hizo básica con una solución 1M de Na_2CO_3 y se agitó durante 20 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa 2 veces con tetrahidrofurano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. El extracto seco resultante se trató con 5 ml de metanol y se agitó la mezcla por 2 horas a temperatura ambiente. Se aspiró el extracto seco, se lavó con un poco de metanol y se secó con una bomba de vacío de difusión de aceite a 50°C (0,52 g, 21%).

Para la obtención del citrato se diluyó 0,047 g, 0,11 mmol de extracto seco en 4 ml de etanol caliente y se añadieron 0,024 g de una solución caliente de ácido cítrico en 1 ml de etanol. La solución se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se aspiró el precipitado, se lavó por partes con éter y se secó a 60°C bajo ultravacío.

Rendimiento (Ejemplo 9): 0,061 g (88%)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,7-1,78 (t, 2H); 1,83-1,90 (d, 2H); 2,09-2,17 (m, 2H); 2,32-2,41 (m, 6H); 2,53

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

5

Ejemplo 10:

**4-(dimetilamino)-4-(benzotiofeno-2-il)-
espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-
azaindol)]; citrato (1:1), 1 diastereómero**

10 Se añadieron bajo nitrógeno 0,17 g, 0,62 mmol de
cetona **Cet-6** y 0,10 g, 0,62 mmol de **Ind-1** a 4 ml de dicloro-
metano ultraseco. Se agregaron rápidamente 0,48 ml, 2,5 mmol
de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La mezcla se agi-
tó por 7 días a temperatura ambiente. Después de la adición
15 de tetrahidrofurano, la mezcla se hizo básica con una solu-
ción 1M de Na₂CO₃ y se agitó durante 20 min. Se separó la fa-
se orgánica y se extrajo la fase acuosa 3 veces con dicloro-
metano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una
solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfa-
20 to de magnesio. Después de la filtración del agente secante,
se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. El extracto
seco resultante se trató con 5 ml de metanol y se agitó la
mezcla por 2 horas a temperatura ambiente. Se aspiró el ex-
tracto seco, se lavó con un poco de metanol y se secó con una
25 bomba de vacío de difusión de aceite a 50°C (0,158 g, 61%).

Para la obtención del citrato se diluyó 0,154 g,
0,37 mmol de extracto seco en 4 ml de etanol caliente y se

110

añadieron 0,071 g de una solución caliente de ácido cítrico en 2,5 ml de etanol. La solución se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se aspiró el precipitado, se lavó por partes con éter y se secó a 60°C bajo ultravacío.

5 Rendimiento (Ejemplo 10): 0,193 g (85%)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,89-2,03 (m, 4H); 2,19-2,28 (m, 2H); 2,39 (bs, 6H); 2,56-2,62 (m, 3H); 2,65-2,71 (m, 5H); 3,96 (m, 2H); 6,94-6,98 (m, 1H); 7,38-7,46 (m, 2H); 7,63 (bs, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 10 8,05 (d, 1H); 11,43 (bs, 1H) .

Ejemplo 12:

**4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenilo)-
espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-
15 azaindol)]; citrato (4:3), 1 diastereómero**

Se añadieron bajo nitrógeno 0,145 g, 0,62 mmol de cetona **Cet-7** y 0,10 g, 0,62 mmol de **Ind-1** a 4 ml de diclorometano ultraseco. Se agregaron rápidamente 0,48 ml, 2,5 mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La mezcla se agi-
20 tó por 7 días a temperatura ambiente. Después de la adición de diclorometano, la mezcla se hizo básica con una solución 1M de Na_2CO_3 y se agitó durante 20 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución
25 saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. El extracto seco re-

110

sultante se trató con 5 ml de metanol y se agitó la mezcla por 2 horas a temperatura ambiente. Se aspiró el extracto seco, se lavó con un poco de metanol y se secó con una bomba de vacío de difusión de aceite a 50°C (0,054 g, 23%).

5 Para la obtención del citrato se diluyó 0,054 g, 0,14 mmol de extracto seco en 3 ml de etanol caliente y se añadieron 0,027 g de una solución caliente de ácido cítrico en 1 ml de etanol. La solución se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se aspiró el precipitado, se
10 lavó por partes con éter y se secó a 60°C bajo ultravacío.

Rendimiento (Ejemplo 12): 0,048 g (59%)

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,69 (bt, 2H); 1,85 (bd, 2H); 2,09 (bt, 2H); 2,20 (bs, 6H); 2,51-2,55 (d, 1,5H); 2,56-2,62 (d, 1,5H); 2,63 (m, 2H); 2,67 (t, 2H); 3,95 (t, 2H); 6,94-6,97 (m, 1H); 7,25-7,31 (m, 1H); 7,35-7,42 (m, 2H);
15 7,52-7,58 (m, 1H); 7,76 (d, 1H); 11,37 (s, 1H)

Ejemplo 13:

4-(dimetilamino)-4-(3-metilfenilo)-
20 **espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato (1:1), 1 diastereómero**

Se añadieron bajo nitrógeno 0,142 g, 0,62 mmol de cetona **Cet-8** y 0,10 g, 0,62 mmol de **Ind-1** a 4 ml de diclorometano ultraseco. Se agregaron rápidamente 0,48 ml, 2,5 mmol
25 de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La mezcla se agitó por 7 días a temperatura ambiente. Después de la adición de diclorometano, la mezcla se hizo básica con una solución

112

1M de Na_2CO_3 y se agitó durante 20 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. El extracto seco resultante se trató con 5 ml de metanol y se agitó la mezcla por 2 horas a temperatura ambiente. Se aspiró el extracto seco, se lavó con un poco de metanol y se secó con una bomba de vacío de difusión de aceite a 50°C (0,117 g, 50%).

Para la obtención del citrato se diluyó 0,112 g, 0,30 mmol de extracto seco en 4 ml de etanol caliente y se añadieron 0,057 g de una solución caliente de ácido cítrico en 2 ml de etanol. La solución se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se aspiró el precipitado, se lavó por partes con éter y se secó a 60°C bajo ultravacío.

Rendimiento (Ejemplo 13): 0,118 g (70%)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,73 (m, 2H); 2,15 (m, 2H); 2,3 (bs, 6H); 2,43 (s, 3H); 2,56-2,58 (m, 3H); 2,67-2,69 (m, 4H); 3,96 (m, 2H); 6,95-6,97 (m, 1H); 7,32 (bm, 1H); 7,42-7,44 (m, 3H); 7,77 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 11,41 (s, 1H)

Ejemplo 14:

4-(dimetilamino)-4-(but-1-il)-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato (1:1), 1 diastereómero

112

Se añadieron bajo nitrógeno 0,3 g, 0,85 mmol de cetona **Cet-9** y 0,10 g, 0,62 mmol de **Ind-1** a 4 ml de diclorometano ultraseco. Se agregaron rápidamente 0,48 ml, 2,5 mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La mezcla se agitó
5 por 5 días a temperatura ambiente. Después de la adición de diclorometano, la mezcla se hizo básica con una solución 1M de Na₂CO₃ y se agitó durante 20 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución
10 saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. Una depuración mediante cromatografía de columna del residuo (diclorometano/metanol = 4:1) produjo 0,026 g (12%) de 4-(dimetilamino)-
15 4-(but-1-il)-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaíndol)].

Para la obtención del citrato se diluyó 0,02 g, 0,06 mmol de extracto seco en 2 ml de etanol caliente y se añadieron 0,012 g de una solución caliente de ácido cítrico
20 en 1 ml de etanol. La solución se agitó por 3 horas a temperatura ambiente, Posteriormente se aspiró el precipitado, se lavó por partes con éter y se secó a 60°C bajo ultravacío.

Rendimiento (Ejemplo 14): 0,021 g (67%)

25

Ejemplo 15:

4-(dimetilamino)-4-feniletíl-espiro[ciclohexano-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato (1:1), 1 diastereómero

Se añadieron 0,319 g, 1,30 mmol de cetona **Cet-10** y
5 0,3 g, 1,30 mmol de **Ind-3** a 3,4 ml de diclorometano ultraseco. Se cerró el recipiente para microondas mediante un tabique y se limpió con nitrógeno. Se agregaron rápidamente 1,01 ml, 5,2 mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La mezcla se calentó por 10 min. a 120°C en microondas. Se trató
10 la mezcla de reacción con una solución acuosa 1M de Na₂CO₃ y se agitó por 20 min. La fase orgánica se separó y luego se extrajo la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio.
15 Después de la filtración del agente secante, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. Una depuración mediante cromatografía de columna del residuo (sílica gel 60; diclorometano/metanol = 9:1) produjo 0,14 g (23,5%) de 4-(dimetilamino)-4-feniletíl-espiro[ciclohexano-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]
20

Para la obtención del citrato se diluyó 0,140 g, 0,306 mmol de extracto seco en 2 ml de etanol caliente y se añadieron 0,058 g de ácido cítrico y 10 ml de éter dietílico. La solución se agitó a temperatura ambiente. Posteriormente
25 se aspiró el extracto seco y se secó a 60°C bajo ultravacío.

Rendimiento (Ejemplo 15): 0,173 g (87%)

Ejemplo 17:

4-(dimetilamino)-4-etil-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato (2:3), mezcla de diastereómeros

5 Se añadieron 0,25 g, 1,48 mmol de **Cet-12** y 0,24 g, 1,48 mmol de **Ind-1** a 3,3 ml de diclorometano ultraseco. Se cerró el recipiente para microondas mediante un tabique y se limpió con nitrógeno. Se agregaron rápidamente 1,14 ml, 5,92 mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La mezcla se
10 calentó por 20 min. a 120°C en microondas. Se trató la mezcla de reacción con una solución acuosa 1M de Na₂CO₃ y se agitó por 20 min. La fase orgánica se separó y luego se extrajo la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y una solución saturada de
15 cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. Al extracto seco resultante de añadieron 5 ml de metanol y se agitó la mezcla por 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se aspiró el extracto
20 seco, se volvió a lavar con un poco de metanol y se secó a 50°C bajo ultravacío. Se obtuvo 0,07 g, 15,1% de un extracto seco de color crema.

Se diluyó 0,07 g, 0,22 mmol de extracto seco en 2 ml de etanol caliente y se añadieron 0,043 g de una solución
25 caliente de ácido cítrico en 1 ml de etanol. La solución se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. La solución clara se redujo hasta secarse y se secó a 60°C bajo ultravacío.

Rendimiento (Ejemplo 17): 0,083 g (62%)

Ejemplo 18:

4-(dimetilamino)-4-fenilet-il-espiro[ciclohexano-
5 1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato
(2:3), 1 diastereómero

Se añadieron 0,227 g, 0,925 mmol de **Cet-10** y 0,15
g, 0,925 mmol de **Ind-1** a 3,6 ml de diclorometano ultraseco.
Se cerró el recipiente para microondas mediante un tabique y
10 se limpió con nitrógeno. Se agregaron rápidamente 0,715 ml,
3,70 mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La pre-
paración se agitó por 10 días a temperatura ambiente. Con el
fin de evitar una reacción defectuosa se calentó la mezcla a
120°C 2 veces por 15 min. en microondas. Se trató la mezcla
15 de reacción con una solución acuosa 1M de Na₂CO₃ y se agitó
por 20 min. La fase orgánica se separó y luego se extrajo la
fase acuosa 3 veces con diclorometano. Los extractos orgáni-
cos reunidos se lavaron con agua y una solución saturada de
cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio. Des-
20 pués de la filtración del agente secante, se retiró el sol-
vente en un evaporador rotatorio. Al extracto seco resultante
de añadieron 7 ml de metanol y se agitó la mezcla por 1 hora
a temperatura ambiente. Posteriormente se aspiró el extracto
seco, se volvió a lavar con un poco de metanol y se secó. Se
25 obtuvo 0,15 g, 41,4% de un extracto seco de color crema.

Se diluyó 0,144 g, 0,37 mmol de extracto seco en 3
ml de etanol caliente y se añadieron 0,071 g de una solución

117

caliente de ácido cítrico en 2 ml de etanol. La solución se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se aspiró el precipitado, se volvió a lavar con un poco de etanol y 2 veces con éter y se secó a 60°C bajo ultravacío.

5 Rendimiento (Ejemplo 18): 0,184 g (73%)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,74-1,83 (m, 2H);
1,90-1,96 (m, 2H); 2,02-2,10 (m, 4H); 2,22-2,30 (m, 2H);
2,52-2,58 (d, 3H); 2,58-2,65 (d, 3H); 2,65-2,75 (m, 5H); 2,79
(bs, 5H); 3,94 (t, 2H); 6,99-7,04 (m, 1H); 7,18-7,32 (m, 2H);
10 7,34-7,43 (m, 3H); 7,82 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 11,70 (s, 1H)

Ejemplo 19:

**4-(dimetilamino)-4-feniletíl-espiro[ciclohexano-
1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato**
15 **(2:3), 1 diastereómero**

Se añadieron 0,252 g, 0,925 mmol de **Cet-13** y 0,15 g, 0,925 mmol de **Ind-1** a 3,6 ml de diclorometano ultraseco, Se cerró el recipiente para microondas mediante un tabique y se limpió con nitrógeno. Se agregaron rápidamente 0,715 ml, 3,70 mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La pre-
paración se agitó por 10 días a temperatura ambiente. Se trató la mezcla de reacción con una solución acuosa 1M de Na_2CO_3 y se agitó por 20 min. La fase orgánica se separó y luego se extrajo la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Los extrac-
25 tos orgánicos reunidos se lavaron con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante, se retiró

117

el solvente en un evaporador rotatorio. Al extracto seco resultante de añadieron 7 ml de metanol y se agitó la mezcla por 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se aspiró el extracto seco, se volvió a lavar con un poco de metanol y se secó a 50°C bajo ultravacío. Se obtuvo 0,248 g, 64,2% de un extracto seco de color crema.

Se diluyó 0,234 g, 0,56 mmol de extracto seco en 5 ml de etanol caliente y se añadieron 0,108 g de una solución caliente de ácido cítrico en 3 ml de etanol. La solución se agitó por una noche a temperatura ambiente. Posteriormente se aspiró el precipitado, se volvió a lavar con un poco de etanol y 2 veces con éter y se secó a 60°C bajo ultravacío.

Rendimiento (Ejemplo 19): 0,280 g (82%)

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,35-1,55 (bs, 2H); 1,87 (bm, 4H); 2,20 (m, 2H); 2,62-2,74 (m, 10H); 3,13 (bm, 2H); 3,58 (bm, 4H); 3,92 (m, 2H); 7,00 (m, 2H); 7,17 (m, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 11,66 (s, 1H)

20

Ejemplo 20:

**4-(dimetilamino)-4-(3-metoxipropil)-
espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-
azaindol)]; citrato (1:1), 1 diastereómero**

Se añadieron 0,197 g, 0,925 mmol de **Cet-14** y 0,15 g, 0,925 mmol de **Ind-1** a 3,6 ml de diclorometano ultraseco. Se cerró el recipiente para microondas mediante un tabique y se limpió con nitrógeno. Se agregaron rápidamente 0,715 ml,

3,70 mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La preparación se agitó por 13 días a temperatura ambiente. Se calentó a 120°C 2 veces por 15 min. en microondas. A continuación se trató la mezcla de reacción con una solución acuosa 5 1M de Na₂CO₃ y se agitó por 20 min. La fase orgánica se separó y luego se extrajo la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. Una 10 depuración mediante cromatografía de columna del aceite resultante (sílica gel 60; diclorometano/metanol = 4:1) produjo 0,1 g (30,2%) de extracto seco de color crema.

Para la obtención del citrato se suspendió 0,095 g, 15 0,27 mmol de extracto seco en 2 ml de etanol caliente y se añadieron 0,051 g de una solución caliente de ácido cítrico en 2 ml de etanol. La solución se agitó a temperatura ambiente por una noche. Posteriormente se aspiró el precipitado, se lavó con un poco de etanol (2x) y se secó a 60°C bajo ultra- 20 vacío.

Rendimiento (Ejemplo 20): 0,111 g (76%)

Ejemplo 21:

4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,8'-
25 **(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato**
(1:1), 1 diastereómero

Se diluyeron 247 mg, 1,1 mmol de cetona **Cet-1** y 184 mg, 1,1 mmol de **Ind-1** en 20 ml de diclorometano. Luego se añadieron 363 mg, 0,215 ml, 2,42 mmol de ácido trifluorometanosulfónico, con lo que la preparación obtuvo una coloración oscura. Se agitó por 20 horas a temperatura ambiente. Al reprocesamiento de la mezcla de reacción se añadieron 8 ml de NaOH 1N y se agitó por 10 min. El color cambió de rojo oscuro a café claro. Se obtuvo un extracto seco incoloro. Se aspiraron 126 mg de extracto seco y se lavaron con 5 ml de diclorometano. Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa 2 veces con 10 diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron al vacío. Se obtuvo un extracto seco café claro (491 mg). Al producto bruto se añadieron 10 ml de etilacetato, con lo que se obtuvo un extracto seco incoloro (119 mg), que se aspiró y se lavó con 10 ml de etilacetato. Ambos extractos secos fueron idénticos y se juntaron (245 mg, 62%) con un punto de fusión de 266-274°C.

Se calentaron 215 mg, 0,59 mmol de extracto seco en 70 ml de etanol hasta el punto de ebullición. A la solución turbia se agregaron 274 mg, 1,43 mmol de ácido cítrico disuelto en 5 ml de etanol. La solución se volvió clara. Se aspiró el precipitado incoloro después de agitarlo por 20 horas a temperatura ambiente y se lavó luego con 10 ml de etanol.

Rendimiento (Ejemplo 21): 288 mg (88%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,01 (t, $J = 7,01$ Hz, 1,5H); 1,53-1,78 (m, 2H); 1,78-1,93 (m, 2H); 2,20-2,41 (m,

8H); 2,42-2,61 (m, 5H); 2,61-2,82 (m, 3H); 3,40 (d, J = 6,83 Hz, 1H); 3,85-4,02 (m, 2H); 6,87-7,02 (m, 1H); 7,41-7,58 (m, 3H); 7,58-7,69 (m, 2H); 7,73 (d, J = 7,74 Hz, 1H) 8,03 (d, J = 4,57 Hz, 1H); 11,40 (s, 1H)

5

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ ppm: 18,5; 21,6; 26,2; 31,1; 37,4; 44,0; 56,0; 59,0; 70,8; 71,3; 104,3; 114,9; 118,6; 125,5; 128,6; 128,8; 129,1; 138,7; 141,8; 148,5; 171,1; 176,4

10

Ejemplo 22:

4-(dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato (1:1), 1 diastereómero

15

Se diluyeron 268 mg, 1,2 mmol de cetona **Cet-2** y 195 mg, 1,2 mmol de azatriptofol (**Ind-1**) en 20 ml de 1,2-diclorometano. Luego se añadieron 397 mg, 0,235 ml, 2,64 mmol de ácido trifluorometanosulfónico, con lo que la preparación obtuvo una coloración lila oscuro. Se agitó por 40 horas a temperatura ambiente. Al reprocesamiento de la mezcla de reacción se añadieron 8 ml de NaOH 1N, se ajustó a un pH de 11 y se agitó por 15 min. El color cambió a café claro. Se obtuvo un extracto seco café claro. Se aspiraron 140 mg de extracto seco y se lavaron con 15 ml de metanol, con lo que se decoloró el producto. Las fases de la materia filtrada se separaron y se extrajo la fase acuosa 2 veces con 10 diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de

20

25

sodio, se filtraron y se redujeron al vacío. Al residuo café sólido se añadieron 10 ml de metanol, se agitó por 10 min., se aspiró (58 mg) y se lavó con 10 ml de metanol. Ambos extractos secos fueron idénticos y se combinaron (198 mg, 45%).

5 Se calentaron 123 mg, 0,33 mmol de extracto seco en 90 ml de etanol hasta el punto de ebullición. A la solución turbia se agregaron 152 mg, 0,79 mmol de ácido cítrico disuelto en 5 ml de etanol. La solución se volvió clara y se hirvió por 5 min. más, luego se enfrió a temperatura ambiente
10 y se redujo al vacío hasta la mitad de su volumen aproximadamente. A continuación se agitó la solución por 20 horas a temperatura ambiente, con lo que se obtuvo un precipitado incoloro. Se aspiró y se lavó luego con 10 ml de etanol.

Rendimiento (Ejemplo 22): 100 mg (54%)

15 Punto de fusión: 278-283°C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,75-1,99 (m, 4H);
2,03-2,36 (m, 8H); 2,36-2,78 (m, 8H); 3,85-4,05 (m, 2H);
6,91-7,04 (m, 1H); 7,16-7,34 (m, 2H); 7,63-7,73 (m, 1H);
7,73-7,84 (m, 1H); 8,04-8,15 (m, 1H); 11,51 (s, 1H)

20

Ejemplo 23:

4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-5-azaindol)]; citrato
(1:1), diastereómero no polar

25

Ejemplo 24:

4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-5-azaindol)]; citrato (1:1), diastereómero polar,

4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-5-azaindol)] (diastereómero no polar y polar)

Se diluyeron 267 mg, 1,23 mmol de cetona **Cet-1** y 200 mg, 1,23 mmol de 5-azatriptofol (**Ind-2**) en 40 ml de 1,2-diclorometano absoluto, se trató la mezcla con 0,12 ml, 201 mg, 1,36 mmol de ácido trifluorometanosulfónico y se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. En un matraz de reacción se depositó un aceite rubio, al que se le agregaron 0,12 ml, 204 mg, 1,36 mmol de ácido trifluorometanosulfónico y se calentó por 5 horas bajo reflujo. La preparación se trató a temperatura ambiente con 30 ml de agua y 10 ml de soda cáustica 1N y se agitó por 30 min. Se separaron las fases, luego se extrajo la fase acuosa 3 veces con 30 ml de 1,2-dicloroetano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se redujeron. Se obtuvo un residuo de 455 mg de extracto seco de color beige. Mediante cromatografía [sílica gel 60 (120 g); etilacetato/metanol 4:1 (500 ml), etilacetato/metanol 1:1 (500 ml), metanol (300 ml)] se obtuvo 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-5-azaindol)] (diastereómero no polar) como extracto seco incoloro.

Rendimiento: 133 mg (30%)

El diastereómero polar fue contaminado (158 mg, 35%)

4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-5-azaindol)]; citrato (1:1), diastereómero no polar (Ejemplo 23)

Se diluyeron 120 mg, 0,332 mmol de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-5-azaindol)] (diastereómero no polar) a 60°C en 15 ml de etanol y se le agregaron 2 ml de una solución etanólica de 140 mg, 0,73 mmol de ácido cítrico. Después de 22 horas se añadieron 20 ml de éter dietílico. Después de 30 min. se separó el extracto seco incoloro mediante filtración y se lavó con 3 ml de etanol/etilacetato 1:1 y 2 ml de éter dietílico.

Rendimiento: 102 mg (56%)

Punto de fusión: 273-277°C

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

4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-5-azaindol)]; citrato (1:1), diastereómero polar (Ejemplo 24)

Se diluyeron 140 mg, 0,38 mmol de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-

125

pirano[3,4-b]-5-azaindol]] (diastereómero polar, contaminado) en 7 ml de etanol y se le agregaron 163 mg, 0,85 mmol de ácido cítrico ml. diluido en 2 ml de etanol. Se produjo de inmediato una precipitación. Después de 2 horas se separó el extracto seco incoloro (103 mg) mediante filtración y se lavó 2 veces con 2 ml de etanol y 2 ml de éter dietílico. La materia filtrada se trató con 10 ml de éter dietílico, se separó el precipitado resultante (38 mg) y se lavó 2 veces con 2 ml de éter dietílico. Se reunieron las dos fracciones de extracto seco y se les agregaron soda cáustica y triclorometano (107 mg). El extracto seco resultante se trató en 30 ml de etanol con 124 mg, 0,65 mmol de ácido cítrico, disuelto en 3 ml de etanol. Después de 20 min. se separaron 59 mg de extracto seco y se lavó 2 veces con 3 ml de etanol y 2 veces con 2 ml de éter dietílico. A la materia filtrada se añadieron 30 ml de éter dietílico y se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. Luego se lavó 2 veces con 2 ml de éter dietílico y se filtró. Se obtuvo un extracto seco incoloro.

Rendimiento (Ejemplo 24): 0,040 mg (25%)

Punto de fusión: 122-127°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,63 (t, 2H); 1,92 (d, 2H); 2,13-2,27 (m, 2H); 2,36 (s, 6H); 2,57 (dd, 4H); 2,68-2,83 (m, 4H); 3,99 (t, 2H); 7,32 (d, 1H); 7,49-7,63 (m, 3H); 7,66-7,73 (m, 2H); 8,15 (d, 1H); 8,83 (s, 1H); 11,50 (s, 1H)

Ejemplo 25:

125

126

4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato (1:1), diastereómero no polar

5 Ejemplo 26:

4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato (1:1), diastereómero polar,

10 4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)] (diastereómero no polar y polar)

Se diluyeron 462 mg, 2,34 mmol de cetona **Cet-9** y 380 mg, 2,34 mmol de azatriptofol (**Ind-1**) en 40 ml de 1,2-diclorometano. Luego se añadieron 773 mg, 0,457 ml, 5,15 mmol de ácido trifluorometanosulfónico, con lo que se decoloró la preparación. Se agitó por 4 días a temperatura ambiente. Al reprocesamiento de la mezcla de reacción se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de NaOH 1N con pH 11 y se agitó por 15 min. Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa 2 veces con 10 diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron al vacío. Al residuo aceitoso café se añadieron 10 ml de metanol, con lo que se obtuvo un extracto seco incoloro, que se aspiró y se lavó con 10 ml de metanol. Se obtuvieron 39 mg (5% levemente contaminado) de 4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-

126

azaindol]] (diastereómero no polar). Se redujo el agua madre y mediante cromatografía [sílica gel 60 (50g); etilacetato (1200 ml); etilacetato/metanol 4:1 (500 ml), 1:1 (500 ml)] se obtuvo 239 mg de extracto seco amarillo, que se agitó energí-
5 camente por 30 min. con 25 ml de cloroformo, 5 ml de NaOH 1N y 10 ml de agua. Posteriormente se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa 2 veces con 10 ml de cloroformo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron al vacío. El residuo amarillo se-
10 misólido (230 mg, 30%) fue el diastereómero polar, que produjo 24% aproximadamente de producto no polar. La separación debería efectuarse durante la formación de citrato.

**4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexano-1,8'-
15 (5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato
(1:1), diastereómero no polar (Ejemplo 25)**

Se diluyeron 27 mg, 0,08 mmol de 4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-
pirano[3,4-b]-7-azaindol)] (diastereómero no polar) en 20 ml
20 de etanol bajo ligero calentamiento y 37 mg, 0,192 mmol de ácido cítrico, disuelto en 5 ml de etanol caliente. Se agitó por 20 horas a temperatura ambiente, luego se redujo casi por completo la solución clara y se le añadieron 5 ml de éter di-
etílico. Se obtuvo un extracto seco incoloro que luego se as-
25 piró.

Rendimiento (Ejemplo 25): 38 mg (88%)

Punto de fusión: 86-92°C

4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato (1:1), diastereómero polar (Ejemplo 26)

5 Se diluyeron 230 mg, 0,67 mmol de 4-butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)] (contaminado con diastereómero no polar) en 20 ml de etanol bajo ligero calentamiento y 310 mg, 1,62 mmol de ácido cítrico, disuelto en 5 ml de etanol ca-
10 liente. Se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, luego la solución clara se redujo hasta un tercio de su volumen aproximadamente y se le añadieron 10 ml de éter dietílico. Se obtuvo un extracto seco incoloro que luego se aspiró.

Rendimiento (Ejemplo 26): 91 mg (25%)

15 Punto de fusión: 95-103°C

Ejemplo 27:

4-bencil-4-morfolino-espiro[ciclohexano-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato (1:1), 1 diastereómero

20

Se añadieron 0,593 g, 2,17 mmol de **Cet-13** y 0,5 g, 2,17 mmol de **Ind-1** a 11 ml de diclorometano ultraseco. Se cerró el recipiente para microondas mediante un tabique y se limpió con nitrógeno. Se agregaron rápidamente 1,68 ml, 8,69
25 mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La mezcla se calentó por 10 min. a 120°C en microondas. Se trató la mezcla de reacción con NaOH 1M y se agitó por 20 min. La fase orgá-

nica se separó y luego se extrajo la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. Una depuración mediante cromatografía de columna del extracto seco espumoso (sílica gel 60; diclorometano/éster acético = 9:1) produjo 0,12 g (8,2%) de 4-bencil-4-morfolino-espiro[ciclohexano-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)] como extracto seco de color crema.

Se diluyeron 0,120 g, 0,25 mmol de extracto seco en 15 ml de etanol caliente y se añadieron 0,051 g de ácido cítrico y 10 ml de éter dietílico. La solución se agitó a temperatura ambiente por una noche. Se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. El residuo se cristalizó con 10 ml de n-hexano/etanol (9,5 : 0,5). Se aspiró el extracto seco y se secó a 60°C bajo ultravacío.

Rendimiento (Ejemplo 27): 0,173 g (100%)

20

Ejemplo 28:

4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato (1:1), 1 diastereómero

Se añadieron 0,283 g, 1,30 mmol de **Cet-1** y 0,3 g, 1,30 mmol de **Ind-3** a 3,4 ml de diclorometano ultraseco, Se cerró el recipiente para microondas mediante un tabique y se limpió con nitrógeno. Se agregaron rápidamente 1,01 ml, 5,2

mmol de trimetilsilil trifluorometano sulfonato. La preparación se calentó por 10 min. a 120°C en microondas. Se trató la mezcla de reacción con una solución acuosa 1M de Na₂CO₃ y se agitó por 20 min. La fase orgánica se separó y luego se
5 extrajo la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio. Después de la filtración del agente secante, se retiró el solvente en un evaporador rotatorio. Se depuró el extracto
10 seco espumoso (0,116 g, 20,7%) mediante cromatografía de columna (sílica gel 60; diclorometano/metanol = 9:1).

Para la obtención del citrato se diluyó 0,100 g, 0,23 mmol de extracto seco en 2 ml de etanol caliente y se añadieron 0,058 g de ácido cítrico en 45 ml de éter dietílico.
15 co. La solución se agitó a temperatura ambiente. Posteriormente se aspiró el extracto seco y se secó a 60°C bajo ultravacío por 5 horas.

Rendimiento (Ejemplo 28): 0,108 g (75%)

20

Ejemplo 29:

4-(azetidin-1-il)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato (1:1), 1 diastereómero

Se diluyeron 275 mg, 1,2 mmol de cetona **Cet-15** y
25 195 mg, 1,2 mmol de azatriptofol (**Ind-1**) en 30 ml de diclorometano. Luego se añadieron 397 mg, 0,235 ml, 2,64 mmol de ácido trifluorometanosulfónico, con lo que la preparación ob-

tuvo una coloración oscura. Se agitó por 20 horas a temperatura ambiente. Al reprocesamiento de la mezcla de reacción se añadieron 10 ml de NaOH 1N y 10 ml de agua y se agitó por 10 min. El color cambió de rojo oscuro a café claro. Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa 2 veces con 10 diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron al vacío. Se obtuvo un extracto seco amarillo, que se agitó por 10 min. con 5 ml de diclorometano, luego se aspiró y se lavó con 5 ml de diclorometano.

Rendimiento: 116 mg, (26%) de diastereómero puro

Punto de fusión: 269-274°C

Se calentaron 101 mg, 0,27 mmol de extracto seco en 60 ml de etanol hasta el punto de ebullición. A la solución turbia se agregaron 125 mg, 0,65 mmol de ácido cítrico disuelto en 5 ml de etanol. La solución se volvió clara. Ésta se redujo hasta 3 ml después de agitarla por 20 horas a temperatura ambiente y se le añadieron 5 ml de éter dietílico hasta cristalizarse. El precipitado incoloro resultante se aspiró y se lavó con 5 ml de éter dietílico.

Rendimiento (Ejemplo 29): 80 mg (53%)

Punto de fusión: 208-212°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,50-1,81 (m, 2H); 1,81-2,04 (m 4H); 2,04-2,25 (m, 2H); 2,30-2,50 (m, 2H); 2,56 (dd, $J = 26,01, 15,16$ Hz, 4H); 2,64-2,77 (m, 2H); 3,47-3,77

(m, 4H); 3,97 (t, J = 5,08 Hz, 2H); 6,89-7,07 (m, 1H); 7,46-7,89 (m, 6H); 8,00-8,16 (m, 1H); 11,44 (s, 1H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 15,3; 21,6; 24,2; 30,6; 44,0; 47,6; 59,0; 62,8; 71,1; 71,3; 104,2; 114,9; 118,6; 125,5; 128,5; 128,9; 132,3; 138,8; 141,8; 148,5; 171,1; 176,5

Ejemplo 30:

4-butil-4-(pirrolidin-1-il)-espiro[ciclohexano-

10 **1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato (2:1), 1 diastereómero**

Se diluyeron 268 mg, 1,2 mmol de cetona **Cet-16** y 195 mg, 1,2 mmol de azatriptofol (**Ind-1**) en 40 ml de 1,2-diclorometano absoluto. Se añadieron 0,117 ml, 198 mg, 1,32 mmol de ácido trifluorometanosulfónico y se agitó por 3 días a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla por 7 horas a 80°C, luego se agregaron 0,117 ml, 198 mg, 1,32 mmol de ácido trifluorometanosulfónico y se agitó por 8 horas a 80°C. La mezcla se agitó por 5 días más, a temperatura ambiente. La preparación se trató con 15 ml de agua y 5 ml de soda cáustica 1N y se agitó por 15 min. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con 1,2-dicloroetano (2 veces con 20 ml). Se reunieron las fases orgánicas, se secaron con sulfato de sodio y se redujeron. El residuo fue un extracto seco de color beige (424 mg), al que se le añadieron 3 ml de etilacetato/metanol 4:1. Se obtuvo un extracto seco incoloro. Se trató con 5 ml de etilacetato y se filtró el extracto seco, con lo

que se obtuvo 4-butil-4-(pirrolidin-1-il)-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)] (diastereómero puro)

Rendimiento: 52 mg, (12%)

5 Punto de fusión: 246-250°C

Se redujo la materia filtrada y se obtuvieron 107 mg (24%) de producto adicional mediante cromatografía [sílica gel 60 (50 g); etilacetato/metanol 4:1 (500 ml), metanol (200 ml)].

10

Se diluyeron 91 mg, 0,247 mmol de extracto seco a 30°C en 7 ml de etanol y se añadieron 105 mg, 0,545 mmol, 3 ml de una mezcla etanólica de ácido cítrico. Después de 2 horas de agregaron 50 ml de una solución de éter etílico y se
15 agitó a temperatura ambiente por 2 días. Se obtuvo un precipitado café claro, que se separó mediante filtración (50 mg). Se redujo la materia filtrada, se trató en 1 ml de etanol con 20 ml de éter dietílico y se agitó por 30 min, con lo que se obtuvo un extracto seco incoloro, que se filtró y se lavó 2
20 veces con 2 ml de éter dietílico (50 mg). Ambos extractos secos eran idénticos.

Rendimiento (Ejemplo 30): 0,100 g (54%)

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

Ejemplo 31:

4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-tiopirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato (1:1), 1 diastereómero

5 Se diluyeron bajo Argón 258 mg, 1,2 mmol **Ind-4** y 261 mg, 1,2 mmol de cetona **Cet-1** a 24 ml de 1,2-diclorometano absoluto y se agregaron 0,44 ml, 4,96 mmol de ácido trifluorometanosulfonato. La preparación se calentó por 1 hora a 150°C en microondas. Para el reprocesamiento, se trató la solución de reacción con 10 ml de una solución saturada de carbonato hidrogenado sódico. La mezcla se agitó por 15 min. adicionales. Después de la separación de las fases, se extrajo la fase acuosa 3 veces con 10 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₃ y se redujeron. El producto bruto resultante (346 mg, espuma amarilla) se depuró mediante cromatografía de columna [sílica gel 60 (20 g); ciclohexano/etilacetato 4:1 (500 ml); ciclohexano/etilacetato 1:1 (1000 ml)]. Se obtuvieron 87 mg (19%) de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-tiopirano[3,4-b]-7-azaindol)] como extracto seco de color café.

 Punto de fusión: 246-253°C, diastereómero puro. A partir de la fase acuosa se obtuvo otro producto durante la noche. Se filtró el extracto seco y se lavó 3 veces con 0,5 ml de agua y 2 veces con 0,5 ml de metanol.

 Rendimiento: 51 mg (11%), extracto seco de color beige

Punto de fusión: 262-267°C

Se diluyeron 135 mg, 0,358 mmol de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-tiopirano[3,4-b]-7-azaindol)] (diastereómero puro) en 6 ml de diclorometano y se añadieron 78 mg, 0,406 mmol de ácido cítrico, disuelto en 12 ml de etilacetato. Se obtuvo un precipitado durante la adición del ácido. Luego se agitó la mezcla por 17 horas a 23°C, se filtró y se lavó el precipitado 3 veces con 0,5 ml de etilacetato.

Rendimiento (Ejemplo 31): 188 mg (92%), extracto seco blanco.

Punto de fusión: 130-136°C

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 2,01-2,15 (m, 4H); 2,52-2,71 (m, 7H); 2,71-2,90 (m, 5H); 2,90-3,05 (m, 6H); 7,02 (dd, $J = 7,79, 4,86$ Hz, 1H); 7,59-7,72 (m, 3H); 7,74-7,81 (m, 2H); 7,81-7,88 (m, 1H); 8,08 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ ppm: 24,4; 25,2; 28,4; 34,9; 38,4; 44,7; 45,4; 70,5; 74,2; 110,0; 116,4; 121,9; 127,9; 130,7; 130,8; 130,9; 131,5; 138,8; 143,1; 148,6; 174,7; 179,0

Ejemplo 32:

4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-tiopirano[3,4-b]-5-azaindol)]; citrato (1:1), 1 diastereómero

Se diluyeron bajo Argón 430 mg, 2,0 mmol de **Ind-5** y
5 435 mg, 2,0 mmol de cetona **Cet-1** a 25 ml de 1,2-diclorometano
absoluto y se agregaron 0,533 ml, 6,0 mmol de ácido trifluo-
rometanosulfonato. La preparación se calentó por 1 hora a
150°C en microondas. Para el reprocesamiento, se trató la so-
lución de reacción con 20 ml de una solución de hidróxido de
10 sodio 1N. La mezcla se agitó por 15 min. adicionales. Después
de la separación de las fases, se extrajo la fase acuosa 3 ve-
ces con 20 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos re-
unidos se secaron con Na₂SO₃ y se redujeron. El producto bru-
to resultante (715 mg, extracto seco café) se depuró mediante
15 cromatografía de columna [sílica gel 60 (30 g); ciclohexa-
no/etilacetato 4:1 (500 ml); ciclohexano/etilacetato 2:1 (600
ml); etilacetato/metanol 100:1 (1000 ml); etilacetato/metanol
5:1 (600 ml)]. Se obtuvo 4-(dimetilamino)-4-fenil-
espiro[ciclohexano-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-tiopirano[3,4-b]-
20 5-azaindol)] como extracto seco de casi blanco.

Rendimiento: 320 mg (42%)

Punto de fusión: 163-168°C, diastereómero puro.

Se diluyeron 233 mg, 0,617 mmol de extracto seco en
10 ml de isopropanol caliente y se añadieron 130 mg, 0,677
25 mmol de ácido cítrico, diluido en 10 ml de isopropanol. Se
obtuvo un precipitado durante la adición del ácido. A conti-
nuación se agitó la mezcla por 2 horas a 5°C, se filtró y se

137

lavó el precipitado 2 veces con 0,5 ml de isopropanol y 3 veces con 0,5 ml de acetona.

Rendimiento (Ejemplo 32): 350 mg (97%), extracto seco blanco

5 Punto de fusión: 132-140°C

Se diluyeron 135 mg, 0,358 mmol de 4-(dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)] (diastereómero puro) en
10 6 ml de diclorometano y se añadieron 78 mg, 0,406 mmol de ácido cítrico, disuelto en 12 ml de etilacetato. Se obtuvo un precipitado durante la adición del ácido. Luego se agitó la mezcla por 17 horas a 23°C, se filtró y se lavó el precipitado 3 veces con 0,5 ml de etilacetato.

15 Rendimiento (Ejemplo 31): 188 mg (92%), extracto seco blanco.

Punto de fusión: 130-136°C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 2,01-2,15 (m, 4H);
20 2,52-2,71 (m, 7H); 2,71-2,90 (m, 5H); 2,90-3,05 (m, 6H); 7,02 (dd, $J = 7,79, 4,86$ Hz, 1H); 7,59-7,72 (m, 3H); 7,74-7,81 (m, 2H); 7,81-7,88 (m, 1H); 8,08 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_3OD) δ ppm: 24,4; 25,2; 28,4;
25 34,9; 38,4; 44,7; 45,4; 70,5; 74,2; 110,0; 116,4; 121,9; 127,9; 130,7; 130,8; 130,9; 131,5; 138,8; 143,1; 148,6; 174,7; 179,0

137

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,04 (d, J = 5,87 Hz, 1,5H); 1,82-2,03 (m, 4H); 2,16-2,39 (m, 7H); 2,49-2,70 (m, 5H); 2,75-2,91 (m, 2H); 2,91-3,14 (m, 4H); 3,68-3,86 (m, 0,25H); 7,24-7,44 (m, 1H); 7,44-7,84 (m, 5H); 8,07-8,27 (m, 1H); 8,74-8,94 (m, 1H); 11,47 (s, ancho, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 23,3; 23,5; 25,4; 27,4; 33,4; 37,5; 44,0; 44,6; 62,0; 65,3; 71,5; 107,1; 109,8; 123,8; 126,6; 127,5; 128,6; 128,7; 131,9; 136,7; 138,1; 139,3; 140,4; 171,3; 176,5

Ejemplo 33:

4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-
15 espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato (1:1), diastereómero polar

Ejemplo 34:

4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-
20 espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)]; citrato (1:1), diastereómero no polar

4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-
espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-azaindol)] (diastereómero no polar y polar)

25

Se diluyeron bajo Argón 250 mg, 1,2 mmol de cetona
Cet-17 y 195 mg, 1,2 mmol de 7-azatriptofol (Ind-1) en 30 ml

de 1,2-dicloroetano absoluto y se agregaron 0,467 ml, 692 mg, 7,2 mmol de ácido metanosulfónico. Después de 17 horas se agitó la preparación por 7 horas a una temperatura de baño de 90°C y por 15 horas a 75°C. La mezcla de reacción se trató con 15 ml de soda cáustica 1N y 10 ml de agua y se agitó por 15 min. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa 2 veces con 20 ml de 1,2-dicloroetano. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se redujeron. El residuo fue un extracto seco de color beige, al que se le añadieron 5 ml de etilacetato. Se obtuvo un extracto seco incoloro, que se separó mediante filtración y lavado con 2 ml de etilacetato.

Se obtuvo 4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)] como mezcla de diastereómeros (130 mg). El material filtrado (220 mg, extracto seco incoloro, diastereómero puro) se redujo y se separó mediante cromatografía [sílica gel 60 (20g); etilacetato/metanol 6:1 (700 ml)].

Ambas fracciones se cromatografiaron nuevamente [sílica gel 60 (20g); cloroformo/metanol 30:1 (500 ml)] y se obtuvo 4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-azaindol)] (diastereómero no polar).

Rendimiento: 164 mg (40%) como extracto seco incoloro.

Punto de fusión: 282-287°C.

El diastereómero polar exhibió un rendimiento de 48 mg (11%), con un punto de fusión de 285-289°C.

**4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-
5 espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-
azaindol)]; citrato (1:1), diastereómero polar (Ejemplo 33)**

Se diluyeron bajo calor 48 mg, 0,136 mmol de 4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-
espiro[ciclohexano-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-
10 azaindol)] (diastereómero no polar) en 20 ml de etanol, y se
añadieron 179 mg, 0,93 mmol de ácido cítrico, disuelto en 2
ml de etanol. Después de agitar por 3 días a temperatura am-
biente se pudo aspirar el citrato 8K/9K como extracto seco
incoloro.

15 Rendimiento (Ejemplo 34): 74 mg (91%)

Punto de fusión: 192-193°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,80-2,10 (m, 6H);
2,11 (s, 3H); 2,52-2,77 (m, 8H); 3,95 (t, J = 5,27 Hz, 2H);
20 4,08 (s, 3H); 6,93-7,04 (m, 1H); 7,73-7,83 (m, 1H); 7,99 (s,
1H); 8,06-8,16 (m, 1H); 11,41 (s, 1H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 21,7; 27,7; 29,0;
31,2; 38,0; 38,9; 43,4; 57,0; 59,0; 71,2; 71,8; 104,1; 114,9;
25 118,6; 125,5; 139,2; 141,8; 148,5; 149,3; 152,4; 171,2;
175,7.

**Investigaciones acerca de la efectividad de los
compuestos de la invención**

Medición de la unión ORL1

5 Los derivados ciclohexano de la fórmula general I
se investigan en un ensayo de unión al receptor con ^3H -
Nociceptina/Orfanina FQ con membranas de células recombinan-
tes CHO-ORL1. Este sistema de ensayo se desarrolló de acuerdo
al método presentado por Ardati et al. (Mol, Pharmacol., 51,
10 1997, pág. 816-824). La concentración de ^3H -
Nociceptina/Orfanina FQ fue en estos ensayos de 0,5 nM. Los
ensayos de unión o ligazón se realizan cada vez con 20 μg de
la proteína de la membrana por cada 200 μl de preparado en 50
nM Hepes, pH 7,4, 10 nM MgCl_2 y 1 nM EDTA. La unión con el
15 receptor ORL1 se realizó aplicando cada vez 1 mg de glóbulos
WGA-SPA (Amersham Pharmacia, Freiburg), con incubación del
preparado durante 1 hora a temperatura ambiente y medición
siguiente en el contador de centelleo Trilux (Wallac, Finn-
land). La afinidad se indica en la Tabla 1 como valor K_i en
20 nanómetros en % de inhibición por $c=1 \mu\text{M}$.

Medición de la unión μ

La afinidad receptora con el receptor opioide- μ
25 humano se determinó en un preparado homogéneo en microplacas.
Para tal objeto fueron incubados seres de diluciones del co-
rrespondiente derivado ciclohexil-1,4-diamina substituido a

ser ensayado con un preparado de membrana receptora (15-40 μ g proteína por 250 μ l de preparado de incubación) de células CHO-K1, las cuales expresan por el receptor opioide- μ humano (preparado de la membrana receptora RB-HOM, Firma NEN, Zaventem, Bélgica) en presencia de 1 nmol del ligando radiactivo [3 H]-Naloxon (NET719, de la Firma NEN, Zaventem, Bélgica) así como de 1 mg de WGA-SPA vedas (aglutinina de germen de trigo SPA Beads de la Firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania) en un volumen total de 250 μ l durante 90 minutos, a temperatura ambiente. Como tampón de incubación se utilizó 50 mmol/Tris-HCl suspendido con 0,05% en peso de azida de sodio con 0,06% en peso albúmina de suero bovino. Para determinar la respectiva unión se agregó adicionalmente 25 μ mol/l Naloxon. Después de capturado el período de incubado de 90 minutos se centrifugan las microplacas durante 20 minutos a 1000 g y se determinó la radiactividad en un contador beta (Microbeta-Trilux, de la Firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual de los ligandos radiactivos desde una unión hacia el receptor opioide- μ a una concentración de las sustancias a ser ensayadas de 1 μ mol y se indicó como el porcentaje de inhibición (% inhibición) de la unión específica. En parte se calcularon, partiendo del desplazamiento porcentual por las diferentes concentraciones de los compuestos a ser ensayados de la fórmula general I, las concentraciones de inhibición IC_{50} , las que producen un 50% de desplazamiento de los ligandos reactivos.

Mediante una conversión con la relación de Cheng-Prusoff se obtuvieron los valores K_i para las sustancias ensayadas.

5 Ensayo analgésico según el Test-Tail-Flick en el
 ratón

Los ratones se colocaron individualmente en jaulas para ensayos, exponiendo la base de la cola al rayo calórico concentrado de una lámpara eléctrica (tipo Tail-flick 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se
10 ajustó de tal modo que el tiempo desde el instante de la conexión de la lámpara hasta el retiro repentino de la cola (latencia del dolor) sea en el caso de los ratones no tratados de 3 hasta 5 segundos. Antes de la aplicación de las soluciones portadoras de los compuestos de la invención o las
15 respectivas soluciones comparativas, se realizan dos ensayos previos de los ratones durante cinco minutos, calculando el promedio de estas mediciones con valor promedio previo al ensayo.

Las soluciones del compuesto de la invención, de
20 fórmula general I y de las soluciones comparativas fueron aplicadas por vía intravenosa. La medición del dolor se realizó 10, 20, 40 y 60 minutos después de la aplicación intravenosa. El efecto analgésico se determinó como el incremento del % del período de latencia del dolor (% del efecto máximo
25 de nocicepción posible) de acuerdo a la fórmula:

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

En esta fórmula el tipo T_0 es el tiempo de latencia antes de la aplicación, el tiempo T_1 es el tiempo de latencia después de la aplicación de la combinación de principio activo y el tiempo T_2 es el tiempo máximo de exposición (12 segundos).

Ensayo analgésico en el Test Tail-Flick en la rata

La efectividad analgésica de los compuestos de ensayo se investigó en el ensayo Tail-flick en la rata, según el método de D'Amour and Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Para ello se emplearon animales hembras Sprague Dawley con un peso comprendido entre 134 y 189 g. Los animales se colocan individualmente en jaulas de ensayo, exponiendo la base de la cola a un rayo térmico enfocado de una lámpara (Tail-flick 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se ajustó de tal modo que el tiempo desde la conexión o encendido de la lámpara hasta la retracción súbita de la cola (latencia de la cola) fue en los animales sin tratar de 2,5-5 segundos. Antes de la administración del compuesto de ensayo se procedió a ensayar a los animales dos veces previamente durante 30 minutos, calculando el valor promedio de estas mediciones como valor promedio previo al ensayo. La medición de la sensación de dolor se realizó 20, 40 y 60 minutos después de la administración intravenosa. El efecto analgésico se determinó como el incremento de la latencia de la sensación de dolor (% MPE) según la fórmula:

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

en la cual T_0 es el tiempo de latencia antes y T_1 es el tiempo de latencia después de la aplicación de la sustancia, T_2 es el tiempo máximo de exposición (12 segundos).

5

Para la determinación de la dependencia de la dosis se procedió a administrar cada compuesto de ensayo 3 - 5 dosis incrementadas logarítmicamente, determinando los valores ED_{50} con ayuda de un análisis de regresión. El cálculo de la concentración ED_{50} se realizó para el máximo de efectividad, 20 minutos después de la administración intravenosa de la sustancia.

10

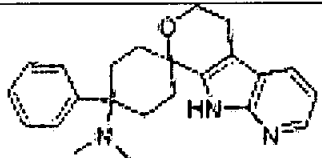
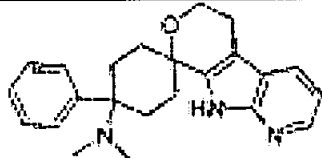
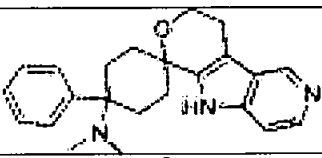
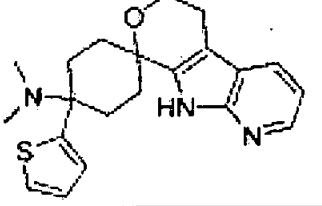
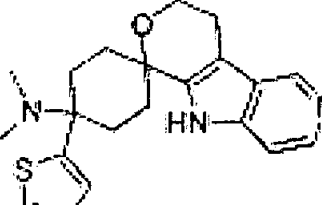
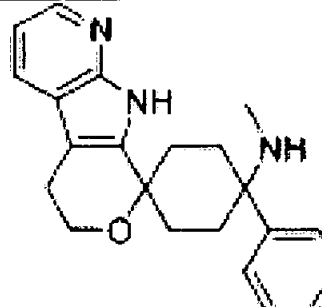
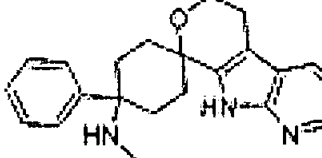
La tabla siguiente forma los ejemplos de los compuestos como bases sin indicar el tipo de diastereómero.

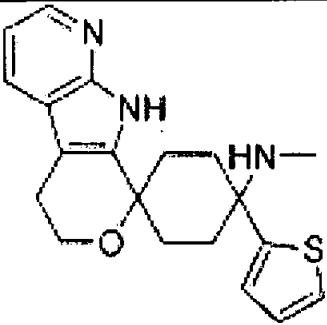
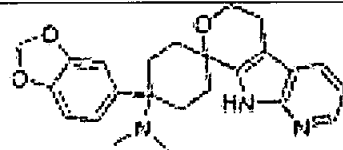
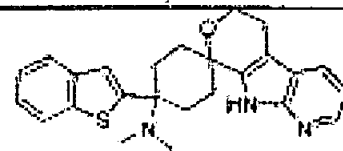
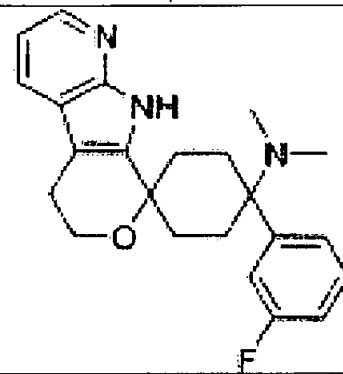
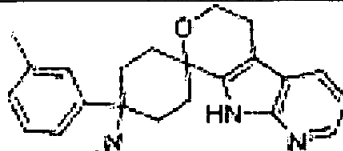
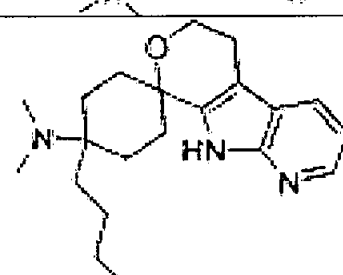
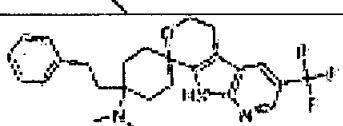
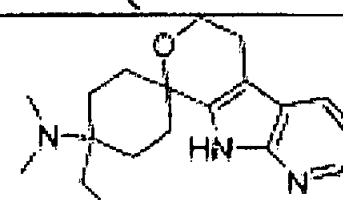
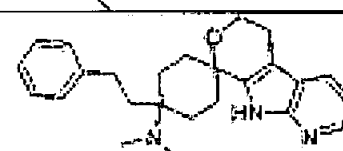
15

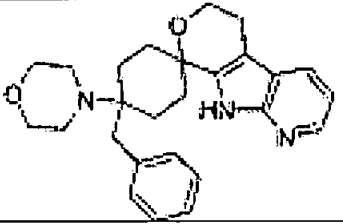
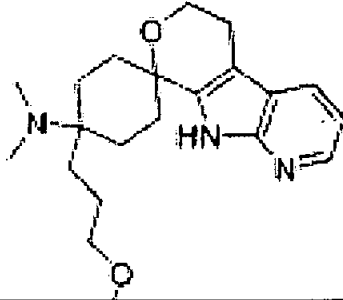
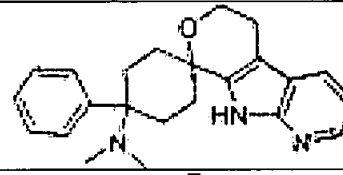
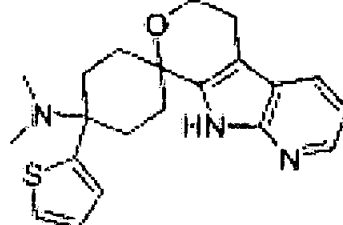
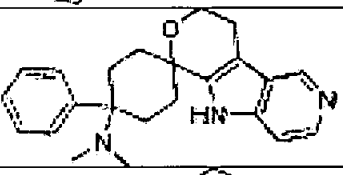
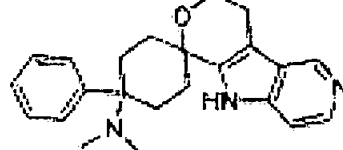
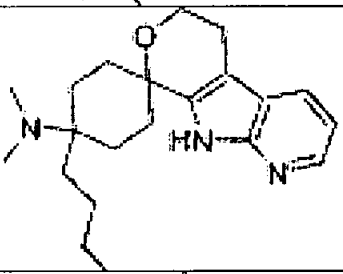
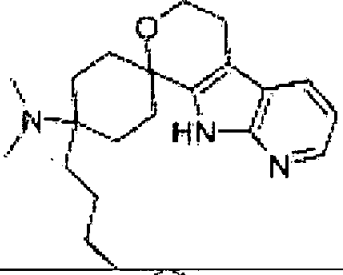
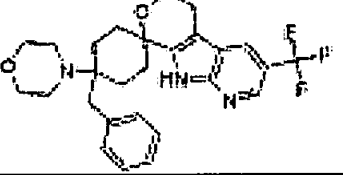
En los casos donde el ejemplo del compuesto se encuentra como sal o se aisló un diastereómero polar o no polar, ello se puede deducir de la respectiva descripción de la síntesis.

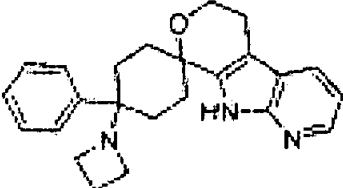
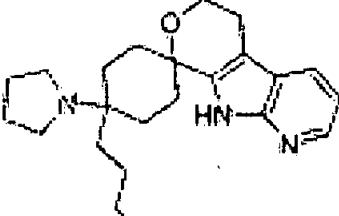
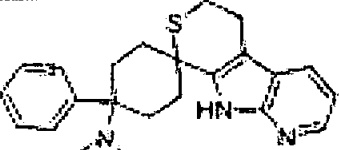
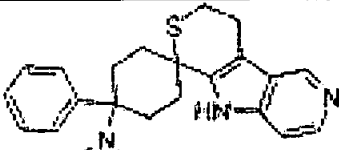
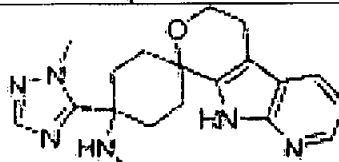
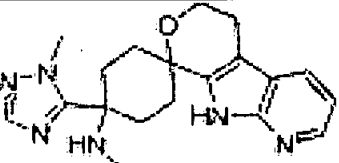
20

La determinación de los valores K_i se expone en la siguiente tabla. No se determinó el valor K_i para todos los compuestos. A modo de ejemplo fueron investigados dos compuestos en el Test Tail-flick (cola flick).

Ejemplo	Estructura (opcionalmente sin contraión y denominación del diastereómero)	Receptor-ORL-1, valor K_i [μM]	Receptor opioide μ , valor K_i [μM]	Tail-flick (cola flick)
1		0,0147	0,0123	
2		0,0053	0,0044	Rata, i.v. ED ₅₀ : 15 $\mu g/kg$
3		0,0197	0,0147	
4		0,0060	0,0118	Ratón, i.v. 72% de MPE a 464 $\mu g/kg$
5		0,1800	0,3033	
6		0,0237	0,0250	
7		2,3950	0,6367	

8		0,0657	0,0483	
9		0,1533	0,0773	
10			0,0567	
12		0,0683	0,0317	
13		0,2800	0,0817	
14				
15			0,0380	
17		0,0870	0,0010	
18		0,6633	0,0014	

19			2,9067	
20			0,0835	
21		0,0280	0,0190	
22		0,0167	0,0337	
23		0,0023	0,0019	
24				
25			0,0006	
26			0,0061	
27				

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

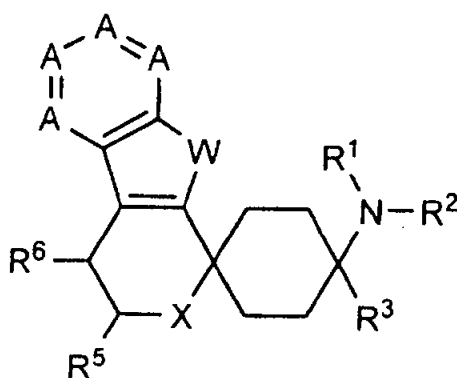
5 Solución parenteral de un derivado espirocíclico de
acuerdo con la invención

3 g de un derivado de azaindol espirocíclico de acuerdo con la invención (aquí designado como ejemplo 1) se disuelve en un litro de agua a temperatura ambiente para ser usado como inyección; a continuación, se ajusta a condiciones

REIVINDICACIONES

5

1. Derivados de azaindol espirocíclicos de la fórmula general (I):



I

donde

10 A representa N o CR⁷⁻¹⁰, donde A es al menos una vez N y a lo sumo dos veces N;

W representa NR⁴;

X representa NR¹⁷, O o S;

R¹ y R², independientemente entre sí, representan
 15 H, alquilo-C₁₋₅, cada vez saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; cicloalquilo-C₃₋₈, cada vez sustituido una vez o varias veces o sin sustituir o arilo, cicloalquilo-C₃₋₈ o heteroarilo enlazado a través de alquilo-C₁₋₃, cada vez sustituido una vez o
 20 varias veces o sin sustituir;

o los radicales R^1 y R^2 juntos representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$

donde R^{11} significa H, alquilo- C_{1-5} , cada vez saturado o insaturado, ramificado o lineal, sustituido una vez o
5 varias veces o sin sustituir; arilo o heteroarilo, cada vez sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; o arilo, cicloalquilo- C_{3-8} o heteroarilo enlazado a través de alquilo- C_{1-3} , cada vez sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; C(O)fenilo, C(O)heteroarilo, C(O)-alquilo- C_{1-5} , cada vez
10 sustituido o sin sustituir;

R^3 representa alquilo- C_{1-8} , cada vez saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; cicloalquilo- C_{3-8} , cada vez sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; arilo o heteroarilo,
15 cada vez insustituido o sustituido una vez o varias veces; arilo, heteroarilo o cicloalquilo- C_{3-8} enlazado a través de un grupo alquilo- C_{1-3} , cada vez insustituido o sustituido una vez o varias veces;

R^4 representa H, alquilo- C_{1-5} , saturado o insaturado, lineal o ramificado, sin sustituir o sustituido una o varias veces; arilo o heteroarilo, cada vez sustituido o sin sustituir; arilo, heteroarilo o cicloalquilo enlazado a través de un grupo alquilo- C_{1-3} ; COR^{12} ; SO_2R^{12} ,

donde R^{12} representa H, alquilo- C_{1-5} , cada vez saturado o insaturado, ramificado o lineal, sustituido una vez o
25 varias veces o sin sustituir; cicloalquilo- C_{3-8} , cada vez saturado o insaturado, sustituido una vez o varias veces o sin

sustituir; arilo o heteroarilo, cada vez sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; o arilo, heteroarilo o cicloalquilo-C₃₋₈ enlazado a través de alquilo-C₁₋₃, cada vez sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵;

5 R⁵ representa =O; H; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; alquilo-C₁₋₅, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; cicloalquilo-C₃₋₈, saturado o insaturado, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; arilo o heteroarilo sustituido una vez o varias veces
10 o sin sustituir; o arilo, heteroarilo o cicloalquilo-C₃₋₈ enlazado a través de un grupo alquilo-C₁₋₃, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir;

 R⁶ representa H, F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo-C₁₋₅, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; cicloalquilo-C₃₋₈, saturado o insaturado, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; arilo o heteroarilo, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; o arilo, heteroarilo o cicloalquilo-C₃₋₈ enlazado a través de
15 alquilo-C₁₋₃, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir,

o R⁵ y R⁶ juntos significan (CH₂)_n, donde n es 2, 3, 4, 5 ó 6, donde cada átomo de hidrógeno se puede reemplazar por F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN o alquilo-C₁₋₅;

25 R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰, independientemente entre sí, representan H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alquilo-C₁₋₅, cicloalquilo-C₃₋₈, sin susti-

tuir o sustituido una vez o varias veces; arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido una vez o varias veces; o arilo, heteroarilo o cicloalquilo-C₃₋₈ enlazado a través de alquilo-C₁₋₃, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir;

5 donde R¹³ significa H, alquilo-C₁₋₅, cada vez saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una vez o varias veces; arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido una vez o varias veces; o arilo, heteroarilo o cicloalquilo-C₃₋₈ enlazado a través de alquilo-C₁₋₃,
10 sustituido una vez o varias veces o sin sustituir;

 R¹⁴ y R¹⁵, independientemente entre sí, significan H, alquilo-C₁₋₅, cada vez saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una vez o varias veces; o cicloalquilo-C₃₋₈, cada vez saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o varias veces; arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido una vez o varias veces; o arilo, heteroarilo o cicloalquilo-C₃₋₈ enlazado a través de alquilo-C₁₋₃, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir;

 o R¹⁴ y R¹⁵ forman juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂,
20 CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆, donde R¹⁶ significa H, alquilo-C₁₋₅, saturado o insaturado, ramificado o lineal, sin sustituir o sustituido una vez o varias veces;

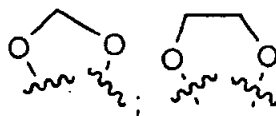
 R¹⁷ representan H, alquilo-C₁₋₈, saturado o insaturado, ramificado o lineal; COR¹² o SO₂R¹²,

25 en forma de su racemato, enantiómero, diastereómero, mezclas de enantiómeros o diastereómeros o de un único

enantiómero o diastereómero; de las bases y/o sales de los ácidos fisiológicamente aceptables.

2. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque los citados radicales alquilo-C₁₋₈, alquilo-C₁₋₅, alquilo-C₁₋₃, o bien alquilenos-C₁₋₃ y cicloalquilo-C₃₋₈, cada vez pueden estar una o varias veces sustituidos con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo-C₁₋₆, NH-alquilo-C₁₋₆-OH, N(alquilo-C₁₋₆)₂, N(alquilo-C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo-C₁₋₆, OH, O-alquilo-C₁₋₆, O-alquilo-C₁₋₆-OH, C(=O)alquilo-C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo-C₁₋₆, CF₃, OCF₃, alquilo-C₁₋₆,

donde los citados radicales arilo o heteroarilo cada vez pueden estar una o varias veces sustituidos con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo-C₁₋₆, NH-alquilo-C₁₋₆-OH, N(alquilo-C₁₋₆)₂, N(alquilo-C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo-C₁₋₆, OH, O-alquilo-C₁₋₆, O-alquilo-C₁₋₆-OH, C(=O)alquilo-C₁₋₆, CO₂H, CO₂-



alquilo-C₁₋₆, CF₃, OCF₃, alquilo-C₁₋₆,

o fenoxi.

3. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADOS porque R¹ y R², independientemente entre sí, representan H, alquilo-C₁₋₅, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir;

o los radicales R¹ y R² juntos forman un anillo y significan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆,

donde R^{11} significa H, alquilo- C_{1-5} , saturado o insaturado, ramificado o lineal, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir.

5 4. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADOS porque R^1 y R^2 , independientemente entre sí, representan CH_3 .

10 5. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADOS porque R^3 significa propilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo, furilo, tiofenilo, naftilo, benilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, triazolilo o benzotiofenilo, cada vez insustituido o
15 sustituido una o varias veces; fenilo, furilo o tiofenilo enlazado a través de un grupo alquilo- C_{1-3} lineal y saturado, cada vez insustituido o sustituido una o varias veces.

20 6. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADOS porque R^3 significa butilo, etilo, 3-metoxipropilo, benzotiofenilo, fenilo, 3-metilfenilo, 3-fluorofenilo, benzo[1,3]-dioxolilo, bencilo, 1-metil-1,2,4-triazolilo, tienilo o fenetilo.

25 7. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADOS porque R^5 repre-

senta H, alquilo-C₁₋₅, lineal o ramificado, insustituido o sustituido una o varias veces, o representa COOR¹³.

8. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo
5 con la reivindicación 7, CARACTERIZADOS porque R⁵ representa H.

9. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo
con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADOS porque R⁶ repre-
10 senta H, alquilo-C₁₋₅, arilo o arilo enlazado a través de un grupo alquilo-C₁₋₃.

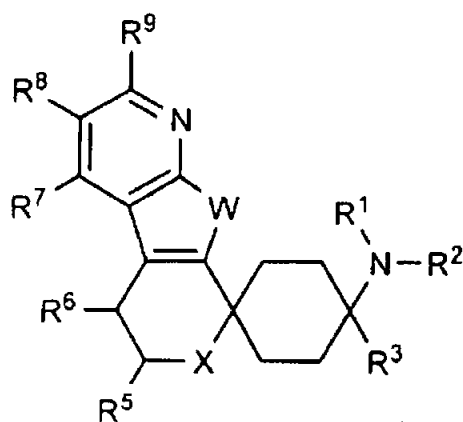
10. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo
con la reivindicación 9, CARACTERIZADOS porque R⁶ representa
15 H.

11. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo
con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰, independientemente entre sí, representan H, metilo, etilo,
20 lo, propilo, butilo, piridilo, O-bencilo, F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ o N(CH₃)₂ o NO₂.

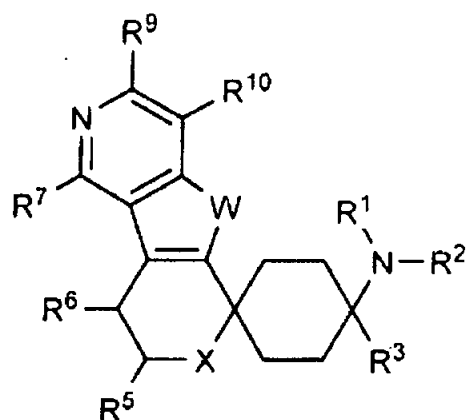
12. Derivados de azaindol espirocíclicos de acuerdo
con la reivindicación 11, CARACTERIZADOS porque R⁷, R⁸, R⁹ y
25 R¹⁰ representan H.

13. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-12, CARACTERIZADOS porque la fórmula general (I) adquiere el significado de una de las fórmulas generalas (Ia) o (Ib):

5



Ia



Ib

y los grupos X y W, así como los radicales R^1 - R^{10} tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1-

10 12.

14. Derivados de azaíndol espirocíclicos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque provienen del grupo:

15

(1)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)];

(2)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Metansulfonato;

(3)

5 4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-5-aza-indol)];

(4)

4-(Dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano

10 [3,4b]-7-aza-indol)]; Metansulfonato;

(5)

4-(Dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano

[3,4b]-5-aza-indol)];

15 (6)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (4:3);

(7)

4-(Metilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);

20

(8)

4-(Metilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (4:3);

(9)

25 4-(Dimetilamino)-4-benzo[1,3-dioxol]-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);

(10)

4-(Dimetilamino)-4-(benzotiofen-2-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);

(12)

4-(Dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (4:3);

(13)

5 4-(Dimetilamino)-4-(3-metilfenil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);

(14)

4-(Dimetilamino)-4-(but-1-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano [3,4-b]-7-aza-indol)], Citrato (1:1);

10 (15)

4-(Dimetilamino)-4-fenilettil-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);

(17)

15 4-(Dimetilamino)-4-etil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (2:3);

(18)

4-(Dimetilamino)-4-fenilettil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano [3,4b]-7-aza-indol)]; Citrato (2:3);

(19)

20 4-Bencil-4-morfolino-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);

(20)

4-(Dimetilamino)-4-(3-metoxipropil)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);

25 (21)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);

(22)

30 4-(Dimetilamino)-4-tiofen-2-il-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano [3,4b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);

181

(23)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pirano[3,4-b]-5-aza-indol)], Citrato (1 :1);

(24)

5 4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pirano[3,4-b]-5-aza-indol)], Citrato (1:1);

(25)

4-Butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1 :1);

10 (26)

4-Butil-4-(dimetilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);

(27)

15 4-Bencil-4-morfolino-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);

(28)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(3-trifluorometil-5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);

20 (29) 4-(Acetidin-1-il)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidropirano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrato (1:1);

(30)

4-Butil-4-(pirrolidin-1-il)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (2:1);

(31)

25 4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-tiopirano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrato (1:1);

(32)

4-(Dimetilamino)-4-fenil-espiro[ciclohexan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-tiopirano[3,4-b]-5-aza-indol)], Citrato (1 :1);

161

(33)

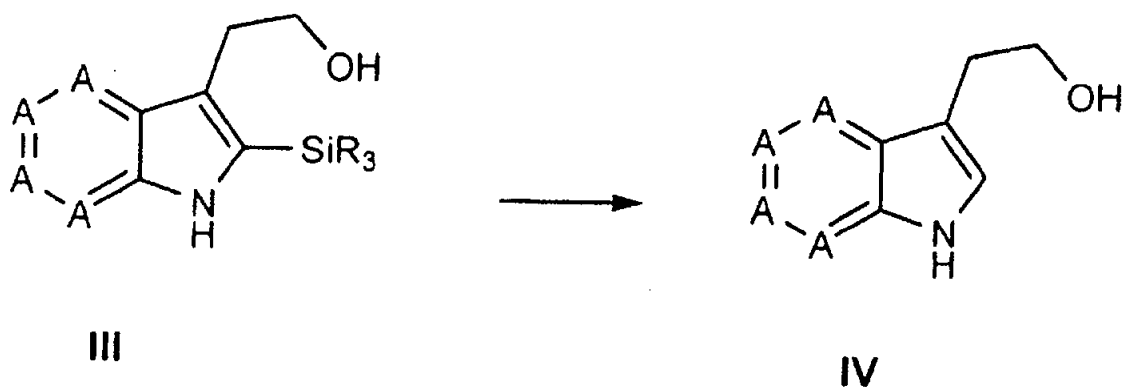
4-(1-Metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrato (1:1);

(34)

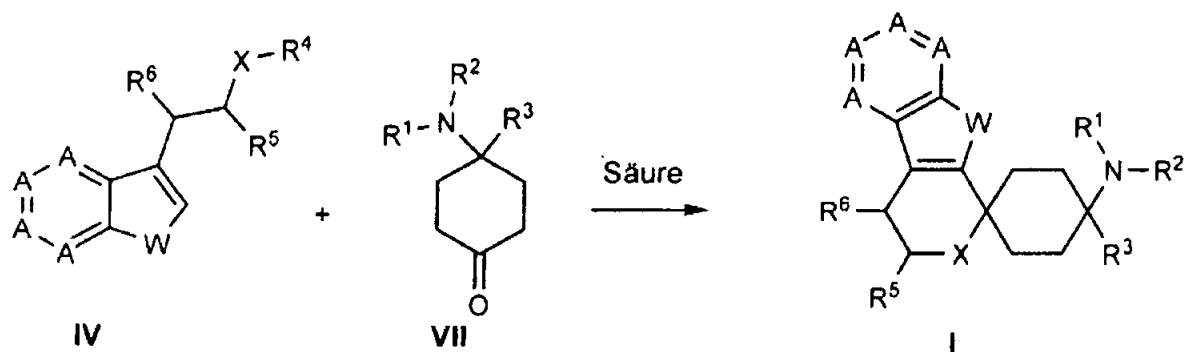
5 4-(1-Metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(metilamino)-espiro[ciclohexan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahidro-pirano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrato (1:1),

en forma de su racemato, enantiómero, diastereómero, mezclas de enantiómeros o diastereómeros o de un único enantiómero o diastereómero; de las bases y/o sales de los
10 ácidos fisiológicamente aceptables.

15 15. Procedimiento para la preparación de derivados de azaindol espirocíclicos de la fórmula general (I), CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general (III) se hacen reaccionar en un medio de reacción en presencia de fluoruro o en presencia de un ácido orgánico o inorgánico, preferentemente HCl, ácido acético, ácido trifluoroacético, trifluoruro de boro, a temperaturas entre -70 y 300°C, muy preferentemente entre -70 y 150°C, transformándose así en los
20 compuestos de la fórmula general (IV):



los cuales luego se hacen reaccionar mediante la adición de al menos un ácido orgánico o su éster de trimetilsililo o un ácido inorgánico o mediante la adición de al menos una sal de metal de transición, con cetonas de la fórmula general (VII)



Säure: ácido

10

en un solvente adecuado o una mezcla de solventes, tales como por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, acetonitrilo, dietiléter o nitroetano, a temperaturas entre 0 y 150°C, opcionalmente a través del uso de microondas.

15

16. Composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende al menos un derivado de azaindol sustituido de acuerdo con la reivindicación 1, opcionalmente en forma de su racemato, de estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros y diastereómeros, en una proporción de mezcla preferida; en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales,

20

144

especialmente de las sales fisiológicamente aceptables o cationes o ácidos de sales fisiológicamente aceptables; o en forma de su solvato, especialmente hidrato, o que opcionalmente comprende sustancias auxiliares y/o adicionales y/u, 5 opcionalmente, otros principios activos.

17. Uso de un derivado de azaindol sustituido de acuerdo con la reivindicación 1, opcionalmente en forma de su racemato, de estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros y diastereómeros, en una proporción de mezcla preferida; 10 en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, especialmente de las sales fisiológicamente aceptables o cationes o ácidos de sales fisiológicamente aceptables; o en forma de su solvato, especialmente hidrato, CARACTERIZADO 15 porque sirve para la preparación de una composición farmacéutica, útil en el tratamiento de dolor, especialmente de dolor agudo, neuropático o crónico.

18. Uso de un derivado de azaindol sustituido de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de una 20 composición farmacéutica, útil en el tratamiento de condiciones de pánico, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, mal de Alzheimer, demencia senil, catalepsia, disfunciones cognitivas en general, trastornos de 25 aprendizaje y de memoria (como nootrópicos), síntomas de abstención o supresión, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o de medicamentos, disfunciones sexuales, enfermeda-

16A

des cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, sordera, escasa motilidad intestinal, trastornos alimentarios, anorexia, adiposis, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o bien relajación muscular, como agente anticonvulsivo o anestésico, o bien para la administración conjunta en el tratamiento con un agente analgésico opioide o con un agente **anestético**, para la diuresis o antinatriuresis, ansiólisis, para la modulación de la actividad motora, la modulación del reparto de neurotransmisores y así para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas, para el tratamiento de síntomas de abstinencia o supresión y/o la reducción de la capacidad de provocar adicción por parte de opioides.

168

RESUMEN

La presente invención se refiere a derivados de
5 azaindol sustituidos, procedimientos para su preparación,
composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y
el uso de derivados de azaindol sustituidos para la prepara-
ción de composiciones farmacéuticas.

168



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

167

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: **16 DE ENERO DE 2009**

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **GRÜNENTHAL GmbH**

(72) Inventor(es) **Saskia ZEMOLKA; Stefan SCHUNK; Ellen BERGRATH; Babette-Yvonne KÖGEL; Werner ENGLBERGER; Klaus LINZ; Hans SCHICK.**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad
ALEMANA

(31) No. Prioridad
10 2006 033 114.1

(32) Fecha
18/07/2006

(33) País
ALEMANIA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **24/01/2008**

Fecha de presentación de la solicitud: **17/07/2007**

N° publicación: **WO 2008/009416**

No. de solicitud: **PCT/EP2007/006326**

(54) Título: **Derivados de Azaindol Espirocíclicos**

167

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: **16 DE ENERO DE 2009**

(51) Clasificación Internacional:

(1) Solicitante(s) **GRÜNENTHAL GmbH**

(72) Inventor(es) **Saskia ZEMOLKA; Stefan SCHUNK; Ellen BERGRATH; Babette-Yvonne KÖGEL; Werner ENGLBERGER; Klaus LINZ; Hans SCHICK.**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33) País
ALEMANA		10 2006 033 114.1		18/07/2006	ALEMANIA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
 Fecha de presentación de la solicitud: **17/07/2007**
 No. de solicitud: **PCT/EP2007/006326**

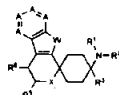
(87) Publicación internacional:

Fecha: **24/01/2008**
 No. Publicación: **WO 2008/009416**

(54) Título: **Derivados de Azaindol Espirocíclicos**

(57) Resumen:

Derivados de azaindol espirocíclicos de la fórmula general (I):



Donde

A representa N o CR⁷⁻¹⁰, donde A es al menos una vez N y a lo sumo dos veces N;

W representa NR⁴;

X representa NR¹⁷, O o S;

R¹ y R², independientemente entre sí, representan H, alquilo-C₁₋₅, cada vez saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; cicloalquilo-C₃₋₈, cada vez sustituido una vez o varias veces o sin sustituir o anillo, cicloalquilo-C₃₋₈ o heteroarilo enlazado a través de alquilo-C₁₋₃, cada vez sustituido una vez o varias veces o sin sustituir; o los radicales R¹ y R² juntos representan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆.



No. 09-003209- -00000-0000

Fecha: 2009-01-16 10:45:20
 Tra. 11 PATENTEIYII
 Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
 Eve: 378 FASENACIONAL
 Folios: 168

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

SANZEA PORTILLO
 Firma Responsable

Fecha 16-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia