

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 660**

51 Int. Cl.:  
**C07D 263/48** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 413/06** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/41** (2006.01)  
**A61K 31/435** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06841029 .9**  
96 Fecha de presentación: **19.12.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1963288**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2008**

54 Título: **DERIVADOS SUSTITUÍDOS DE OXAZOL CON EFECTO ANALGÉSICO.**

30 Prioridad:  
**22.12.2005 DE 102005061429**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.12.2011**

73 Titular/es:  
**GRÜNENTHAL GMBH  
ZIEGLERSTRASSE 6  
52078 AACHEN, DE**

72 Inventor/es:  
**MERLA, Beatrix;  
OBERBÖRSCH, Stefan;  
SUNDERMANN, Bernd;  
ENGLBERGER, Werner y  
GRAUBAUM, Heinz**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 370 660 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados sustituidos de oxazol con efecto analgésico

5 El presente invento se refiere a derivados sustituidos de oxazol, a procedimientos para su preparación, a unos medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de derivados sustituidos de oxazol para la producción de medicamentos.

10 El tratamiento de estados álgicos crónicos y no crónicos tiene una gran importancia en la medicina. Subsiste una necesidad a escala mundial de unas terapias contra el dolor que tengan una buena eficiencia. La urgente necesidad de actuar para realizar un tratamiento adaptado a los pacientes y orientado hacia un objetivo de estados álgicos crónicos y no crónicos, debiéndose de entender por este concepto el tratamiento exitoso y satisfactorio del dolor para los pacientes, es documentado por el gran número de trabajos científicos, que han aparecido en los últimos tiempos dentro del sector de la analgésica aplicada o respectivamente de la investigación fundamental para la noicepción.

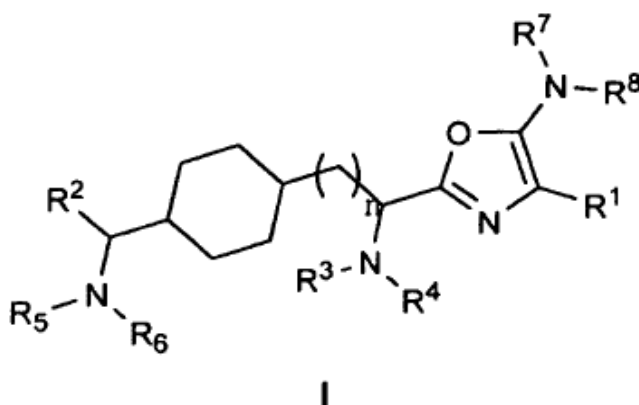
20 Los opioides clásicos, tales como la morfina, son bien eficaces en el caso de la terapia de dolores desde fuertes hasta fuertísimos. Su empleo está limitado, sin embargo, por los efectos secundarios conocidos, p.ej. una depresión de la respiración, vómitos, sedación, estreñimiento y un desarrollo de tolerancia. Además, ellos son menos eficaces en el caso de los dolores neuropáticos o incidentales, de los que padecen en particular los pacientes de tumores.

25 En la cita bibliográfica Org. Lett 2001, 3, 877-880 se divulgan unos derivados de oxazol, que están sustituidos asimismo en la posición 5 con una amina secundaria. Sin embargo, estos derivados de oxazol no están sustituidos en la posición 2 a través de una cadena de alquilo sustituido con un radical ciclohexilo sustituido con aminometilo.

30 Además, los documentos de solicitudes de patentes internacionales WO 99/09829 A1 y WO 99/09979 A1 divulgan, entre otros, unos fenil-oxazoles destinados al tratamiento del dolor o respectivamente de un dolor neuropático, en particular en el caso de animales, no estando sustituidos por una parte estos derivados de oxazol en la posición 5 con una amina secundaria y estando ellos sustituidos, por otra parte, en la posición 2 con un fenilo sustituido.

Una misión, que constituye el fundamento del invento, consistía en poner a disposición unas nuevas sustancias, que sean eficaces analgésicamente, y que se adecuen para la terapia del dolor - en particular también de dolores crónicos y neuropáticos -.

35 Por lo tanto, constituyen un objeto del invento unos derivados sustituidos de oxazol de la fórmula general I,



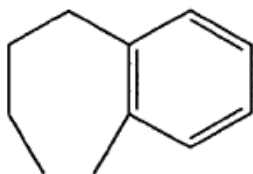
en la que

40  $n$  significa 0 o 1,

$R^1$  significa bencilo;

$R^2$  significa fenilo, sin sustituir o sustituido una vez con Cl o F o tienilo;

45  $R^3$  y  $R^4$  significan independientemente uno de otro fenilo, etilo o metilo o los radicales  $R^3$  y  $R^4$  significan en común  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^9CH_2CH_2$ ,  $(CH_2)_{4-5}$  ó



representando  $R^9$  bencilo, 4-F-fenilo o 4-metoxi-fenilo,

5  $R^5$  y  $R^6$  significan  $CH_3$ ,

$R^7$  y  $R^8$  significan independientemente uno de otro metilo, etilo, bencilo o fenetilo;

10 o los radicales  $R^7$  y  $R^8$  significan  $CH_2CH_2SCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $(CH_2)_4$  o  $(CH_2)_5$ ,  $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ , pudiendo estar reemplazados unos átomos individuales de H por metilo o bencilo, y  $R^{10}$  significa fenilo, 4-metoxi-fenilo o bencilo;

15 en forma del racemato; de los enantiómeros, de los diastereoisómeros, de mezclas de los enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de las bases y/o de las sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

Los compuestos tienen una afinidad para el receptor de opioides  $\mu$ .

20 Por el concepto de la sal formada con un ácido fisiológicamente compatible, en el sentido de este invento se entienden unas sales de la respectiva sustancia activa con ácidos inorgánicos o respectivamente orgánicos, que son fisiológicamente compatibles - en particular en el caso de su aplicación en seres humanos y/o en mamíferos -. Se prefiere especialmente el hidrocloreuro. Ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles son: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido amigdalico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1 $\lambda^6$ -benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometil-sebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-amino-benzoico, ácido 2,4,6-trimetil-benzoico, ácido  $\alpha$ -lipoico, acetil-glicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y/o ácido aspártico. Se prefiere especialmente el ácido clorhídrico.

30 Por el concepto de  $(CH_2)_{3-6}$  o respectivamente  $(CH_2)_{4-5}$  se deben de entender  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$  y  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$  o respectivamente  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ .

Se prefieren muy especialmente unos derivados sustituidos de oxazol escogidos entre el conjunto que se compone de

- 35
17.  $\{[4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-piperidin-1-il-metil]-ciclohexil]-(4-fluoro-fenil)-metil\}$ -dimetil-amina
  18.  $\{(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-[4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-metil\}$ -metil-fenil-amina
  19.  $\{[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-[4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-metil\}$ -metil-fenil-amina
  - 40 20.  $\{(4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il)-[4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil]-metil\}$ -dietil-amina
  21. bencil- $[4-bencil-2-\{(4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil]diethylamino-metil\}-oxazol-5-il]-metil$ -amina
  22. bencil- $\{4-bencil-2-[4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil]-metil\}$ -metil-fenil-amino-metil-oxazol-5-il-metil-amina
  - 45 23.  $\{[4-[(4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il)-piperidin-1-il-metil]-ciclohexil]-tiofen-2-il-metil\}$ -dimetil-amina
  24.  $\{[4-[(4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il)-piperidin-1-il-metil]-ciclohexil]-tiofen-2-il-metil\}$ -dimetil-amina
  25. bencil- $(4-bencil-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]piperidin-1-il-metil)-oxazol-5-il$ -metil-amina
  - 50 26.  $\{[4-[(4-bencil-5-(4-fenil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il)-piperidin-1-il-metil]-ciclohexil]-tiofen-2-il-metil\}$ -dimetil-amina
  27.  $\{[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil\}$ -dietil-amina
  28.  $\{[4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil\}$ -dietil-amina
  - 55 29.  $\{[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil\}$ -dietil-amina
  30. bencil- $(4-bencil-2-dietilamino-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil)-oxazol-5-il$ -metil-amina
  31.  $\{[4-bencil-5-(4-fenil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil\}$ -dietil-amina

32. ({4-[[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]- (4-bencil-piperazin-1-il)-metil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-  
dimetil-amina
33. [(4-{{4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-piperidin-1-il-metil}-ciclohexil)-(4-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-  
amina
- 5 34. [4-bencil-2-(dietilamino-{{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metil}-oxazol-5-il)-metil-fenetil-  
amina
35. [4-bencil-2-(dietilamino-{{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metil}-oxazol-5-il)-dietil-amina
36. [(4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il)-{{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metil}-dietil-  
amina
- 10 37. [(4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il)-{{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metil)-  
metil-fenil-amina
38. {{4-bencil-2-[[4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]}-(metil-fenil-amino)-metil]-oxazol-5-il)-metil-  
fenetil-amina
39. [4-bencil-2-{{4-{{4-cloro-fenil}-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-piperidin-1-il-metil}-oxazol-5-il)-dietil-amina
- 15 40. [(4-{{4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-piperidin-1-il-metil}-ciclohexil)-4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-  
amina
41. [(4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il)-{{4-{{4-cloro-fenil}-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-metil)-  
dietil-amina
42. [(4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il)-{{4-{{4-cloro-fenil}-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-metil)-  
metil-fenil-amina
- 20 43. {{4-bencil-2-[[4-{{4-cloro-fenil}-dimetilamino-metil]-ciclohexil]}-(metil-fenil-amino)-metil]-oxazol-5-il)-metil-  
fenetil-amina
44. [4-bencil-2-((4-bencil-piperazin-1-il)-{{4-{{4-cloro-fenil}-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-metil}-oxazol-5-il)-dietil-  
amina
- 25 45. [(4-{{4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-piperidin-1-il-metil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-  
amina
46. (4-bencil-2-{{4-((dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil)-piperidin-1-il-metil}-oxazol-5-il)-metil-fenetil-amina
47. (4-bencil-2-{{4-((dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil)-piperidin-1-il-metil}-oxazol-5-il)-dietil-amina
48. {{4-{{4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il}-piperidin-1-il-metil}-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
- 30 49. (4-bencil-2-{{dietilamino-{{4-((dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil)-metil}-oxazol-5-il)-metil-fenetil-amina
50. (4-bencil-2-{{dietilamino-{{4-((dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil)-metil}-oxazol-5-il)-dietil-amina
51. {{4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-{{4-((dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil)-metil}-dietil-amina
52. {{4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il}-{{4-((dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil)-metil}-metil-fenil-amina
53. {{4-[[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]- (4-bencil-piperazin-1-il)-metil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-  
metil)-dimetil-amina
- 35 54. (4-bencil-2-{{4-bencil-piperazin-1-il)-{{4-((dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil)-metil}-oxazol-5-il)-metil-  
fenetil-amina
55. {{4-{{4-bencil-piperazin-1-il)- (4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-metil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-  
amina
- 40 56. [(4-{{2-{{4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il}-2-piperidin-1-il-etil]-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-  
dimetil-amina
57. [(4-{{2-{{4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-2-piperidin-1-il-etil]-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-  
dimetil-amina
58. bencil-[[4-bencil-2-(2-{{4-{{4-cloro-fenil}-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-1-piperidin-1-il-etil)-oxazol-5-il]-metil-  
amina
- 45 59. (1-{{4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-2-{{4-{{4-cloro-fenil}-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-  
dietil-amina
60. (1-{{4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-2-{{4-{{4-cloro-fenil}-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-  
amina
- 50 61. bencil-[[4-bencil-2-(2-{{4-{{4-cloro-fenil}-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-1-dietilamino-etil)-oxazol-5-il]-metil-  
amina
62. [[4-{{2-{{4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-  
metil]-dimetil-amina
63. [[4-{{2-{{4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il}-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-  
metil]-dimetil-amina
- 55 64. [[4-{{2-{{4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-  
metil]-dimetil-amina
65. [(4-{{2-{{4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-2-piperidin-1-il-etil]-ciclohexil)-(4-fluoro-fenil)-metil]-  
dimetil-amina
- 60 66. bencil-[[4-bencil-2-(2-{{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-1-piperidin-1-il-etil)-oxazol-5-il]-metil-  
amina
67. (1-{{4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-2-{{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-  
dietil-amina
68. (1-{{4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il}-2-{{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-

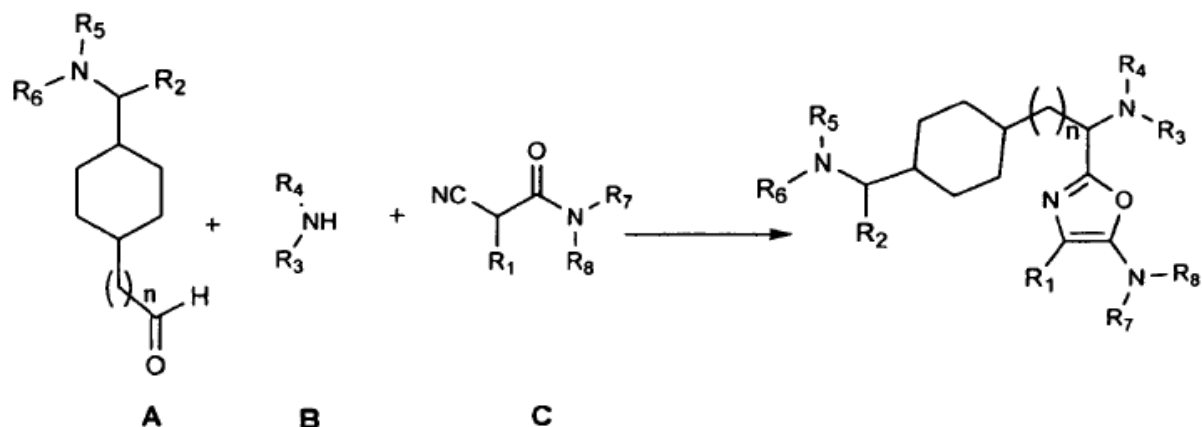
## dietil-amina

69. (1-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina
- 5 70. bencil-[4-bencil-2-(1-dietilamino-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-oxazol-5-il]-metil-amina
71. [{4-[2-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-(4-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
72. [(4-{2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 10 73. [(4-{2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
74. [(4-{2-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
75. bencil-(4-bencil-2-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-1-piperidin-1-il-etil}-oxazol-5-il)-metil-amina
- 15 76. [(4-{2-[4-bencil-5-(4-fenil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
77. {1-[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-dietil-amina
- 20 78. {1-[4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-dietil-amina
79. {1-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-dietil-amina
80. bencil-(4-bencil-2-{1-dietilamino-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-oxazol-5-il)-metil-amina
- 25 81. ({4-[2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
82. ({4-[2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
83. ({4-[2-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
- 30 84. bencil-(4-bencil-2-{1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-oxazol-5-il)-metil-amina
85. ({4-[2-[4-bencil-5-(4-fenil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
- 35 86. [4-bencil-2-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-1-piperidin-1-il-etil)-oxazol-5-il]-metil-fenetil-amina
87. [4-bencil-2-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-1-piperidin-1-il-etil)-oxazol-5-il]-dietil-amina
88. (1-[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina
- 40 89. [4-bencil-2-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-1-dietilamino-etil)-oxazol-5-il]-metil-fenetil-amina
90. [4-bencil-2-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-1-dietilamino-etil)-oxazol-5-il]-dietil-amina
91. (1-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina
92. (1-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-fenil-amina
- 45 93. [4-bencil-2-(1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-oxazol-5-il]-metil-fenetil-amina
94. [4-bencil-2-(1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-oxazol-5-il]-dietil-amina
- 50 95. [4-bencil-2-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-1-piperidin-1-il-etil)-oxazol-5-il]-metil-fenetil-amina
96. (1-[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina
97. [4-bencil-2-(1-dietilamino-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-oxazol-5-il]-metil-fenetil-amina
- 55 98. [4-bencil-2-(1-dietilamino-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-oxazol-5-il]-dietil-amina
99. (1-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina
100. (1-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina
- 60 101. (1-[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-fenil-amina
102. {4-bencil-2-[2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-1-(metil-fenil-amino)-etil]-oxazol-5-il}-metil-fenetil-amina

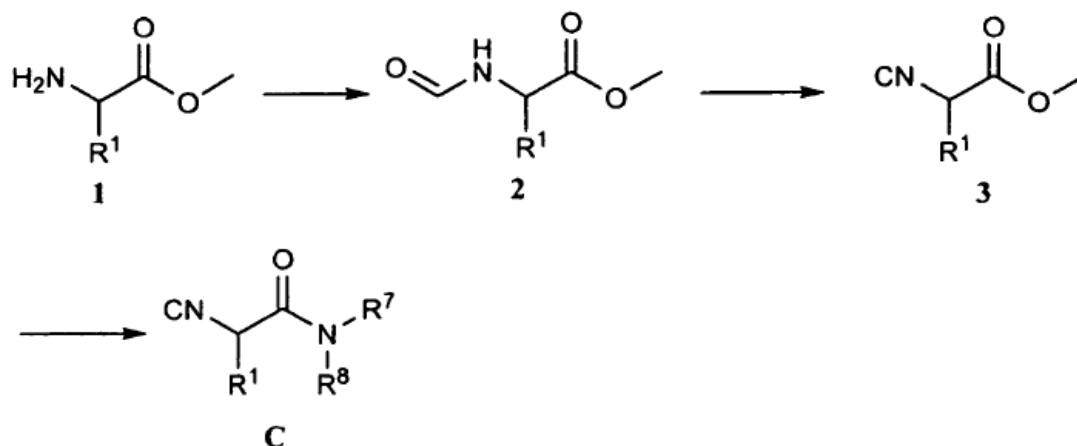
103. {4-bencil-2-[2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-1-(metil-fenil-amino)-etil]-oxazol-5-il}-dietil-amina
104. (1-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-fenil-amina
- 5 105. (1-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-fenil-amina
106. [{4-[2-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-(4-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
107. [(4-{2-[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 10 108. (4-bencil-2-[2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-1-piperidin-1-il-etil]-oxazol-5-il)-metil-fenil-amina
109. (4-bencil-2-[2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-1-piperidin-1-il-etil]-oxazol-5-il)-dietil-amina
110. ({4-[2-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-piperidin-1-il-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
111. [(4-{2-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 15 112. {1-[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-dietil-amina
113. (4-bencil-2-[1-dietilamino-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil]-oxazol-5-il)-metil-fenil-amina
114. (4-bencil-2-[1-dietilamino-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil]-oxazol-5-il)-dietil-amina
- 20 115. {1-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-dietil-amina
116. {1-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-dietil-amina
117. {1-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-metil-fenil-amina
- 25 118. ({4-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
119. ({4-[2-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
- 30 120. [{4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil}-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
121. [{4-[(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil}-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
122. [(4-{(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metil}-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
123. [(4-{(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-metil}-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 35 124. [(4-{(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-metil}-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
125. [{4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil}-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 40 126. [{4-[(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil}-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
127. [{4-[(4-bencil-5-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil}-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
128. [{4-[(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil}-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 45 129. [{4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil}-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
130. [{4-[(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil}-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
131. [(4-{(4-bencil-5-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil}-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 50 132. [(4-{(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil}-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
133. [(4-{(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metil}-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
134. [(4-{(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-metil}-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 55 135. [(4-{(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-metil}-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
136. [(4-{(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-metil}-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 60 137. [{4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil}-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
138. ({4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
139. ({4-[(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
140. [{4-[(4-bencil-5-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina

141. [(4-[(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
142. [(4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 5 143. [(4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
144. [(4-[(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 10 145. [(4-[(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
146. [(4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
147. [(4-[(4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 15 148. [(4-[(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
149. [(4-[2-(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-2-morfolin-4-il-etil]-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
150. [(4-[2-(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-morfolin-4-il-etil]-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 20 151. [(4-[2-(4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-2-morfolin-4-il-etil]-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
152. [(4-[2-[4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il]-2-morfolin-4-il-etil]-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
153. [(4-[2-[4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 25 154. [(4-[2-(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
155. [(4-[2-[4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il]-2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 30 156. [(4-[2-[4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
157. [(4-[2-[4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il]-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
158. [(4-[2-(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-morfolin-4-il-etil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 35 159. [(4-[2-[4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il]-2-morfolin-4-il-etil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
160. [(4-[2-[4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il]-2-morfolin-4-il-etil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
161. [(4-[2-(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 40 162. [(4-[2-[4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il]-2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
163. [(4-[2-(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 45 164. [(4-[2-[4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il]-2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
165. [(4-[2-[4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 50 166. [(4-[2-[4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il]-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina.

Otro objeto del invento es un procedimiento para la preparación de un derivado de oxazol conforme al invento. Las sustancias conformes al invento se pueden preparar calentando unos aldehídos de la fórmula general **A** con unas aminas de la fórmula general **B** y con unas isonitrilo-amidas de la fórmula general **C** en el seno de un disolvente orgánico, por ejemplo, metanol o etanol, durante 1-10 h a una temperatura comprendida entre 30 y 100 °C, de manera preferida de 40-80 °C.

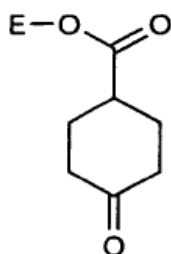


- 5 El componente **C** se puede preparar análogamente a la descripción de la cita bibliográfica K. Numani y colaboradores, Agric. Biol. Chem. 1985, 49, 10, 3023 - 3028, según el siguiente esquema de reacción. Después de la formulación del correspondiente éster de aminoácido, tal como se describe en la cita de V. Wehner y colaboradores, Tetrahedron 2004, 60, 19, 4295 - 4302, se genera el isonitrilo-éster en unas condiciones deshidratantes. Después de una subsiguiente reacción del éster con una amina se obtiene la deseada isonitrilo-amida.



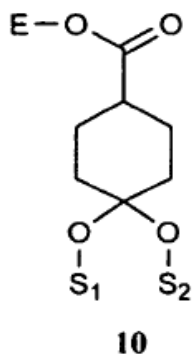
- 10 Las aminas de la fórmula general **B** son adquiribles comercialmente o se preparan según métodos conocidos para un experto en la especialidad.

Para la preparación de los aldehídos de la fórmula general **A** se protege a la función ceto del éster de ácido 4-oxo-ciclohexano-carboxílico,

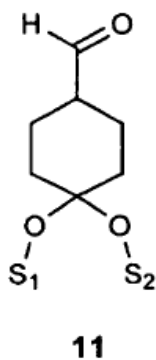


- 15 representando **E** un radical alquilo de C<sub>1-6</sub>, de manera preferida etilo, según métodos conocidos para un experto en la especialidad,

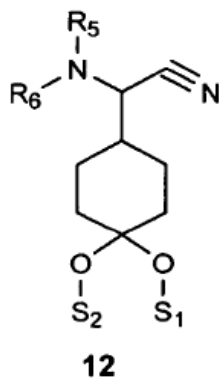




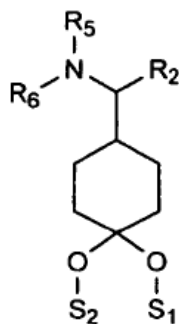
Representando  $S^1$  y  $S^2$  en cada caso un grupo protector, formando de manera preferida un anillo y representado en común  $-CH_2-CH_2-$ . El éster **10** se reduce con un agente de reducción, por ejemplo, con hidruro de diisobutil-aluminio para dar el aldehído **11**.



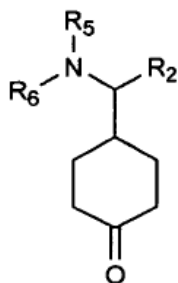
- 5 Mediante adición de una amina de la fórmula general  $R^5R^6NH$  y de un cianuro, por ejemplo, KCN o NaCN, se hace reaccionar el aldehído **11** mediante adición de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, en el seno de un disolvente orgánico, por ejemplo metanol o etanol, para dar el nitrilo **12**.



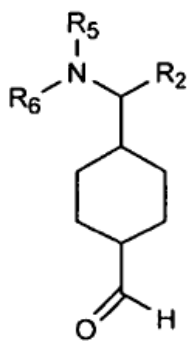
- 10 El nitrilo **12** se hace reaccionar con un reactivo de Grignard de la fórmula general  $R^2MgHal$ , representando **Hal** Br, Cl o I, o con un compuesto orgánico metálico de la fórmula general  $R^2Li$ , en el seno de un disolvente orgánico, por ejemplo, dietil-éter, dioxano o tetrahydrofurano, para dar el compuesto de la fórmula general **13**.

**13**

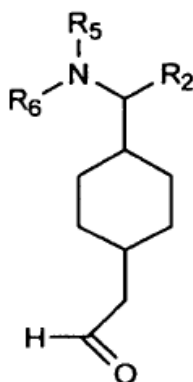
Los grupos protectores se separan según los métodos usuales, obteniéndose la cetona **14**.

**14**

El aldehído **15**

**15**

5 se obtiene mediante reacción de la cetona **14** con cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio y con una base fuerte, por  
 ejemplo, *tert*-butilato de potasio, a una temperatura comprendida entre -20 °C y +30 °C. Mediante reacción del  
 10 aldehído **15** con cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio y con una base fuerte, por ejemplo *tert*-butilato de potasio, a  
 una temperatura comprendida entre -20 °C y +30 °C, se obtiene un aldehído de la fórmula general **16**.



16

A través de una repetición de la última etapa de reacción se pueden obtener unos aldehídos, en los que  $n$  representa 2.

- 5 Las sustancias conformes al invento se adecuan como sustancias activas farmacéuticas en medicamentos. Un objeto adicional del invento lo constituyen, por lo tanto, unos medicamentos que contienen por lo menos un derivado sustituido de oxazol conforme al invento, así como eventualmente unas adecuadas sustancias aditivas y auxiliares y/o eventualmente otras sustancias activas.
- 10 Los medicamentos conformes al invento contienen, junto a por lo menos un derivado sustituido de oxazol conforme al invento, eventualmente unas adecuadas sustancias aditivas y/o auxiliares, así también unos materiales de vehículo y soporte, materiales de carga y relleno, disolventes, agentes diluyentes, colorantes y/o agentes aglutinantes, y se pueden administrar como unas formas medicamentosas líquidas en forma de soluciones para inyección, gotas o zumos, como unas formas medicamentosas semisólidas en forma de granulados, tabletas, gránulos, parches, cápsulas, emplastos o aerosoles. La elección de las sustancias auxiliares, etc., así como las cantidades, que se han de emplear de las mismas, dependen de si el medicamento se debe de aplicar por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo, sobre la piel, sobre las mucosas o en los ojos. Para la aplicación por vía oral se adecuan unas formulaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, zumos y jarabes, para la aplicación por
- 15 vía parenteral, tópica e inhalativa se adecuan unas soluciones, suspensiones, formulaciones secas, fácilmente reconstituibles, así como unas formulaciones de atomización (espráis). Los derivados de oxazol conformes al invento en una formulación de depósito (de liberación controlada), en una forma disuelta o en un emplasto, eventualmente mediando adición de unos agentes que favorecen la penetración en la piel, constituyen unas formulaciones adecuadas para la aplicación por vía percutánea. Unas formas de formulación que son aplicables por
- 20 vía percutánea pueden liberar de manera retardada a los derivados sustituidos de oxazol conformes al invento. En principio, a los medicamentos conformes al invento se les pueden añadir otras sustancias activas adicionales, que son conocidas para un experto en la especialidad.
- 25 La cantidad de la sustancia activa que debe de ser administrada a los pacientes varía en dependencia del peso del paciente, del tipo de la aplicación, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Usualmente se aplican de 0,005 a 20 mg/kg, de manera preferida de 0,05 a 5 mg/kg, de por lo menos un derivado de ciclohexil-metilo conforme al invento.
- 30 El medicamento puede contener un derivado de oxazol conforme al invento en forma de un diastereoisómero y/o enantiómero puro, en forma de un racemato o en forma de una mezcla no equimolar o equimolar de los diastereoisómeros y/o enantiómeros.
- 35 Otro objeto del invento es la utilización de un derivado de oxazol conforme al invento para la producción de un medicamento destinado al tratamiento del dolor, en particular de un dolor agudo, neuropático o crónico.
- 40 Otro objeto del invento es la utilización de un derivado de oxazol conforme al invento para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de depresiones y/o para la ansiolisis.
- 45 Además, los derivados sustituidos de oxazol de la fórmula general I se adecuan también para el tratamiento de la incontinencia urinaria, de la diarrea, del prurito, del abuso de alcohol y de drogas, de la dependencia con respecto de medicamentos y de la apatía.

Por lo tanto, también constituye un objeto del invento la utilización de un derivado sustituido de oxazol de la fórmula

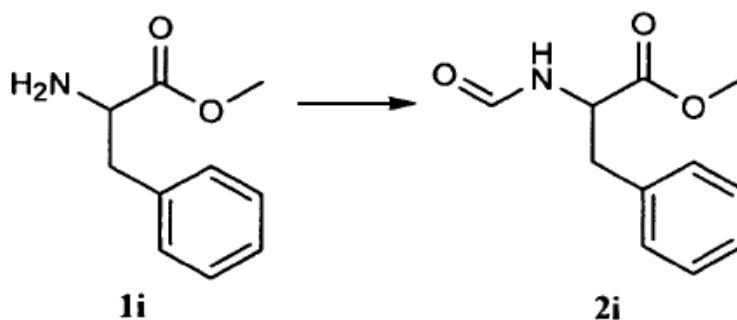
general I para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de la incontinencia urinaria, de la diarrea, del prurito, del abuso de alcohol y de drogas, de la dependencia con respecto de medicamentos y de la apatía.

### Ejemplos

5

#### Preparación de las isonitrilo-amidas

##### 2-(Formil-amino)-3-fenil-propanoato de metilo 2i



10

15

El éster ciano-metílico de ácido fórmico (de Aldrich, n° de encargo 453579, 5,05 g, 59,3 mmol) se suspendió en común con el hidrocloreto de éster metílico de fenil-alanina (de Aldrich, n° de encargo 525472, 12,80 g, 59,3 mmol) en 80 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C en el baño de hielo. A continuación se añadió trietilamina (6,01 g, 59,3 mmol), disuelta en 15 ml de diclorometano, y se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente. Resultó una solución transparente.

20

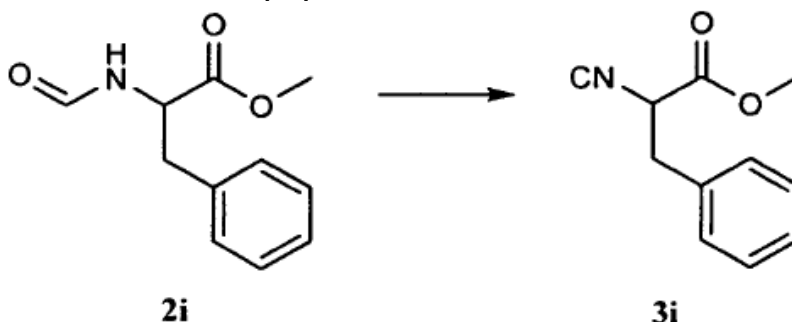
Para realizar la elaboración se diluyó con 100 ml de diclorometano y primeramente se lavó con 200 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y a continuación dos veces con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró por evaporación. El producto resultante se utilizó sin más purificación para la siguiente etapa.

Rendimiento: 12,5 g, aceite incoloro

25

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3,07 - 3,22 (m, 2 H); 3,74 (s, 3 H); 4,92 - 5,01 (m, 1 H); 6,20 (s ancho, 1 H); 7,07 - 7,15 (m, 2 H); 7,23 - 7,34 (m, 3 H); 8,15 (s, 1 H).

##### Éster metílico de ácido 2-isociano-3-fenil-propiónico 3i



30

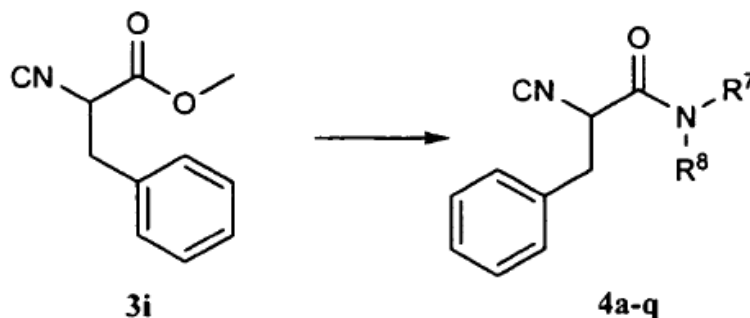
El 2-(formilamino)-3-fenil-propanoato de metilo **2i** (2,00 g, 9,7 mmol) se disolvió en 20 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C. Después de haber añadido la trietilamina (4,88 g, 48,3 mmol), se añadió gota a gota lentamente el oxicloruro de fósforo (2,22 g, 14,5 mmol) disuelto en 10 ml de diclorometano. La solución, que era primeramente incolora, se coloreó de amarillo, y finalmente precipitó un material sólido de color anaranjado. Después de haber agitado durante 1 h en el baño de hielo, se añadió gota a gota lentamente una solución de carbonato de potasio (0,8 M en agua, 39 ml). Para realizar la elaboración se separaron las fases. La fase orgánica se lavó primeramente dos veces en cada caso con 20 ml de agua y a continuación una vez con 20 ml de una solución saturada de NaCl. La solución se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El producto se utilizó sin más purificación para la siguiente etapa.

35

Rendimiento: m = 1,55 g de un líquido de color anaranjado parduzco.

40

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3,14 (dd, 1 H, J<sub>AA'</sub> = 8,66 Hz, J<sub>AB</sub> = 8,29 Hz); 3,23 (dd, 1 H, J<sub>AA'</sub> = 4,52 Hz, J<sub>AB</sub> = 4,90 Hz); 3,80 (s, 3 H), 4,46 (dd, 1 H, J = 8,29; J = 4,90 Hz); 7,22 - 7,39 (m, 5 H).

**Prescripción general:**

El éster metílico de ácido 2-isociano-3-fenil-propiónico **3i** (13 g, 68,71 mmol) y la correspondiente amina (137,42 mmol) se reunieron y se agitaron a la temperatura ambiente. Después de haber finalizado la reacción (control por DC (= cromatografía en capa fina)), primeramente se concentró por evaporación en un evaporador rotatorio y a continuación se purificó por cromatografía en columna (agente eluyente: gradiente: desde hexano hasta una mezcla de éter y hexano = 1:1).

**1-[(2R)-2-isociano-3-fenil-propanoíl]piperidina 4a (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = piperidinilo)**  
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,26 - 1,44 (m, 1 H); 1,46 - 1,73 (m, 5 H); 3,10 - 3,34 (m, 2 H); 3,35 - 3,56 (m, 2 H); 3,57 - 3,69 (m, 1 H); 4,66 (dd, 1 H, J = 6,03 Hz, J = 9,0 Hz); 7,23 - 7,39 (m, 5 H).

**1-[(2R)-2-isociano-3-fenil-propanoíl]pirrolidina 4b (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = pirrolidinilo)**  
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,70 - 1,99 (m, 4 H); 2,98 - 3,11 (m, 1 H); 3,12 - 3,35 (m, 2 H); 3,36 - 3,59 (m, 3 H); 4,40 (dd, 1 H, J<sub>A,B</sub> = 7,53 Hz, J<sub>A,B'</sub> = 7,16 Hz); 7,23 - 7,38 (m, 5 H).

**4-[(2R)-2-isociano-3-fenil-propanoíl]morfolina 4c (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = morfolinilo)**  
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3,13 - 3,52 (m, 5 H); 3,52 - 3,80 (m, 5 H); 4,47 - 4,61 (m, 1 H); 7,19 - 7,43 (m, 5 H).

**(2R)-1-(4-bencil-piperidin-1-il)-2-isociano-3-fenil-propan-1-ona 4d (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = 4-bencil-piperidinilo)**  
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) los dos diastereoisómeros: δ = 31,45, 31,80 (t); 37,77, 38,18 (d); 38,82, 39,25 (t); 42,68, 42,73 (t); 43,21 (t); 46,11, 46,34 (t); 55,10, 55,60 (d); 126,15 (d); 127,51, 127,60 (d); 128,36 (d); 128,74, 128,87 (d); 129,01, 129,05 (d); 129,39, 129,51 (d); 135,32, 135,53 (s); 139,55, 139,71 (s); 162,86, 163,07 (s).

**(2R)-1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-isociano-3-fenil-propan-1-ona 4e (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = 4-bencil-piperazinilo)**  
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 38,95 (t); 42,73 (t); 45,93 (t); 52,32 (t); 55,33 (d); 62,66 (t); 127,37 (d); 127,67 (d); 128,38 (d); 128,84 (d); 129,07 (d); 129,41 (d); 135,25 (s); 137,36 (s); 163,12 (s).

**(2R)-2-isociano-1-(4-metil-piperidin-1-il)-3-fenil-propan-1-ona 4f (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = 4-metil-piperidinilo)**  
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) los dos diastereoisómeros: δ = 21,47 (q); 21,51 (q); 30,68 (d); 30,96 (d); 33,42 (t); 33,82 (t); 33,94 (t); 38,83 (t); 39,20 (t); 43,26 (t); 43,29 (t); 46,17 (t); 46,37 (t); 55,18 (d); 55,64 (d); 127,50 (d); 127,57 (d); 128,75 (d); 128,84 (d); 129,40 (d); 129,47 (d); 135,36 (s); 135,58 (s); 162,88 (s); 163,07 (s).

**(2R)-N-bencil-2-isociano-N-metil-3-fenil-propanamida 4g (R<sup>7</sup> = metilo, R<sup>8</sup> = bencilo)**  
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2,85 (s, 3 H); 3,11 - 3,40 (m, 2 H); 4,30 - 4,66 (m, 3 H); 7,12 - 7,21 (m, 2 H); 7,24 - 7,39 (m, 8 H).

**(2R)-2-isociano-3-fenil-1-(4-fenil-piperazin-1-il)-propan-1-ona 4h (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = 4-fenil-piperazinilo)**  
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3,06 - 3,90 (m, 10 H); 4,60 (dd, 1 H, J = 6,78 Hz, J = 6,0 Hz); 6,83 - 6,98 (m, 3 H); 7,22 - 7,42 (m, 7 H).

**1-(3,5-Dimetil-piperidin-1-il)-2-isociano-3-fenil-propan-1-ona 4i (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = 3,5-dimetil-piperidinilo)**  
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) los dos diastereoisómeros: δ = 0,68 - 0,80 (m, 2 H); 0,80 - 0,96 (m, 12 H); 0,99 - 1,14 (m, 1 H); 1,38 - 1,53 (m, 1 H); 1,63 - 1,90 (m, 4 H); 1,97 - 2,13 (m, 2 H); 2,31 - 2,44 (m, 1 H); 2,49 - 2,61 (m, 1 H); 3,10 - 3,67 (m, 6 H); 4,48 - 4,63 (m, 4 H); 7,21 - 7,40 (m, 10 H).

**(2R)-2-isociano-N-metil-N-fenetil-3-fenil-propionamida 4j (R<sup>7</sup> = metilo, R<sup>8</sup> = 2-fenil-etilo)**  
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) los dos rotámeros: δ = 33,31 (t); 36,18 (q); 38,66 (t); 38,82 (t); 51,04 (t); 51,36 (t); 54,97 (d); 55,66 (d); 126,59 (d); 127,24 (d); 127,45 (d); 127,59 (d); 128,64 (d); 128,78 (d); 128,83 (d); 129,10 (d); 129,36 (d); 129,41 (d); 135,35 (s); 137,51(5); 138,41 (s); 164,36 (s); 164,82 (s).

**(2R)-N,N-dietil-2-isociano-3-fenil-propionamida 4k (R<sup>7</sup> = etilo, R<sup>8</sup> = etilo)**

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,10 (t, 3 H, J = 7,16 Hz); 1,11 (t, 3 H, J = 7,16 Hz); 3,09 - 3,47 (m, 6 H); 4,49 (t, 1 H, J = 7,16 Hz); 7,22 - 7,38 (m, 5 H).

5 **4-[(2R)-2-isociano-3-fenil-propanoíl]tiomorfolina 4l (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = tiomorfolinilo)**

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2,24 - 2,40 (m, 1 H); 2,43 - 2,65 (m, 3 H); 2,94 - 3,17 (m, 2 H); 3,64 - 3,81 (m, 4 H); 5,28 (dd, 1 H, J = 8,67 Hz, J = 6,03 Hz); 7,24-7,39 (m, 5 H).

10 **1-[(2S)-2-isociano-3-fenil-propanoíl]-4-(4-metoxi-fenil)-piperazina 4m (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = 1-(4-metoxi-fenil)-piperazinilo)**

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2,74 - 2,83 (m, 1 H); 2,93 - 3,10 (m, 3 H); 3,13- 3,88 (m, 7 H); 3,77 (s, 3 H); 4,60 (dd, 1 H, J = 8,10 Hz, J = 6,59 Hz); 6,84 - 6,86 (m, 4 H); 7,26 - 7,38 (m, 5 H).

15 **1-[2-Isociano-3-fenil-propanoíl]-3-metil-piperidina 4n (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = 3-metil-piperidinilo)**

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) diastereoisómeros y rotámeros: δ = 0,82 - 0,94 (m, 3 H); 1,01 - 1,91 (m, 5 H); 2,20 - 3,76 (m, 4 H); 4,28 - 4,65 (m, 2 H); 7,23 - 7,39 (m, 5 H).

20 **2-Isociano-1-morfolin-4-il-3-fenil-propan-1-ona 4o (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = 2,6-dimetil-morfolinilo)**

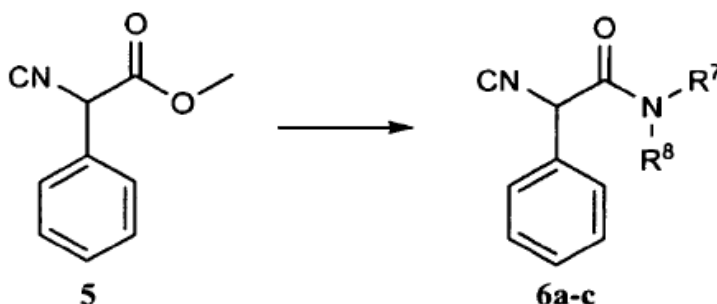
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) diastereoisómeros y rotámeros: δ = 1,04 - 1,27 (m, 6 H); 2,26 - 3,80 (m, 8 H); 4,34 - 4,63 (m, 2 H); 7,16 - 7,39 (m, 5 H).

25 **1-[4-(2-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-isociano-3-fenil-propan-1-ona 4p (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = 1-(2-fluoro-fenil)-piperazinilo)**

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2,77 - 2,85 (m, 1 H); 2,96 - 3,10 (m, 3 H); 3,16 - 3,37 (m, 2 H); 3,38 - 3,50 (m, 1 H); 3,59 - 3,77 (m, 2 H); 3,83 - 3,92 (m, 1 H); 4,60 (dd, 1 H, J = 8,10 Hz, J = 6,59 Hz); 6,84 - 6,91 (m, 1 H); 6,96 - 7,10 (m, 3 H); 7,26 - 7,39 (m, 5 H).

30 **1-[4-(4-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-isociano-3-fenil-propan-1-ona 4q (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = 1-(4-fluoro-fenil) piperazinilo)**

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2,77 - 2,85 (m, 1 H); 3,00 - 3,11 (m, 3 H); 3,17 - 3,46 (m, 3 H); 3,57 - 3,77 (m, 2 H); 3,80 - 3,89 (m, 1 H); 4,60 (dd, 1 H, J = 8,10 Hz, J = 6,78 Hz); 6,82 - 6,88 (m, 2 H); 6,94 - 7,01 (m, 2 H); 7,25 - 7,39 (m, 5 H).

**Prescripción general:**

El 2-isociano-2-fenil-acetato de metilo **5** (13 g, 68,71 mmol) y la correspondiente amina (137,42 mmol) se reunieron y se agitaron a la temperatura ambiente. Después de haber finalizado la reacción (control por DC), primeramente se concentró por evaporación en un evaporador rotatorio y a continuación se purificó por cromatografía en columna (agente eluyente: gradiente: desde hexano hasta una mezcla de éter y hexano = 1:1).

40 **2-Isociano-2-fenil-1-pirrolidin-1-il-etanona 6a (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = pirrolidinilo)**

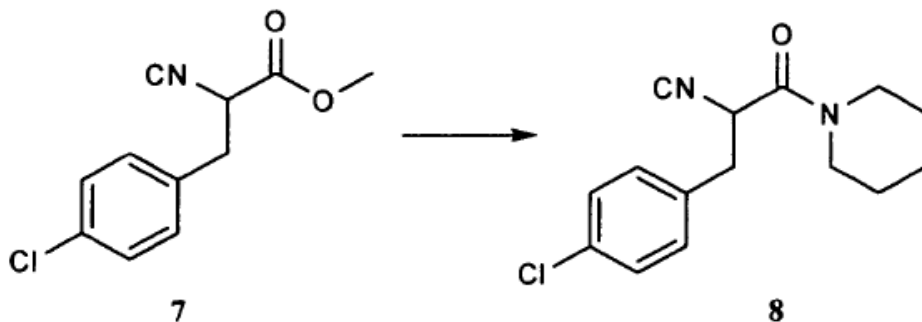
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,74 - 1,99 (m, 4 H); 3,25 - 3,63 (m, 4 H); 5,51 (s, 1 H); 7,38 - 7,53 (m, 5 H).

45 **2-isociano-1-morfolin-4-il-2-fenil-etanona 6b (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = morfolinilo)**

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3,30 - 3,48 (m, 4 H); 3,59 - 3,70 (m, 4 H); 5,66 (s, 1 H); 7,37 - 7,50 (m, 5 H).

50 **2-isociano-2-fenil-1-(piperidin-1-il)-etanona 6c (NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> = piperidinilo)**

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,22 - 1,36 (m, 2 H); 1,47 - 1,65 (m, 4 H); 3,29 (t, J = 4,90 Hz, 2 H); 3,50 - 3,65 (m, 2 H); 5,67 (s, 1 H); 7,36 - 7,46 (m, 5 H).

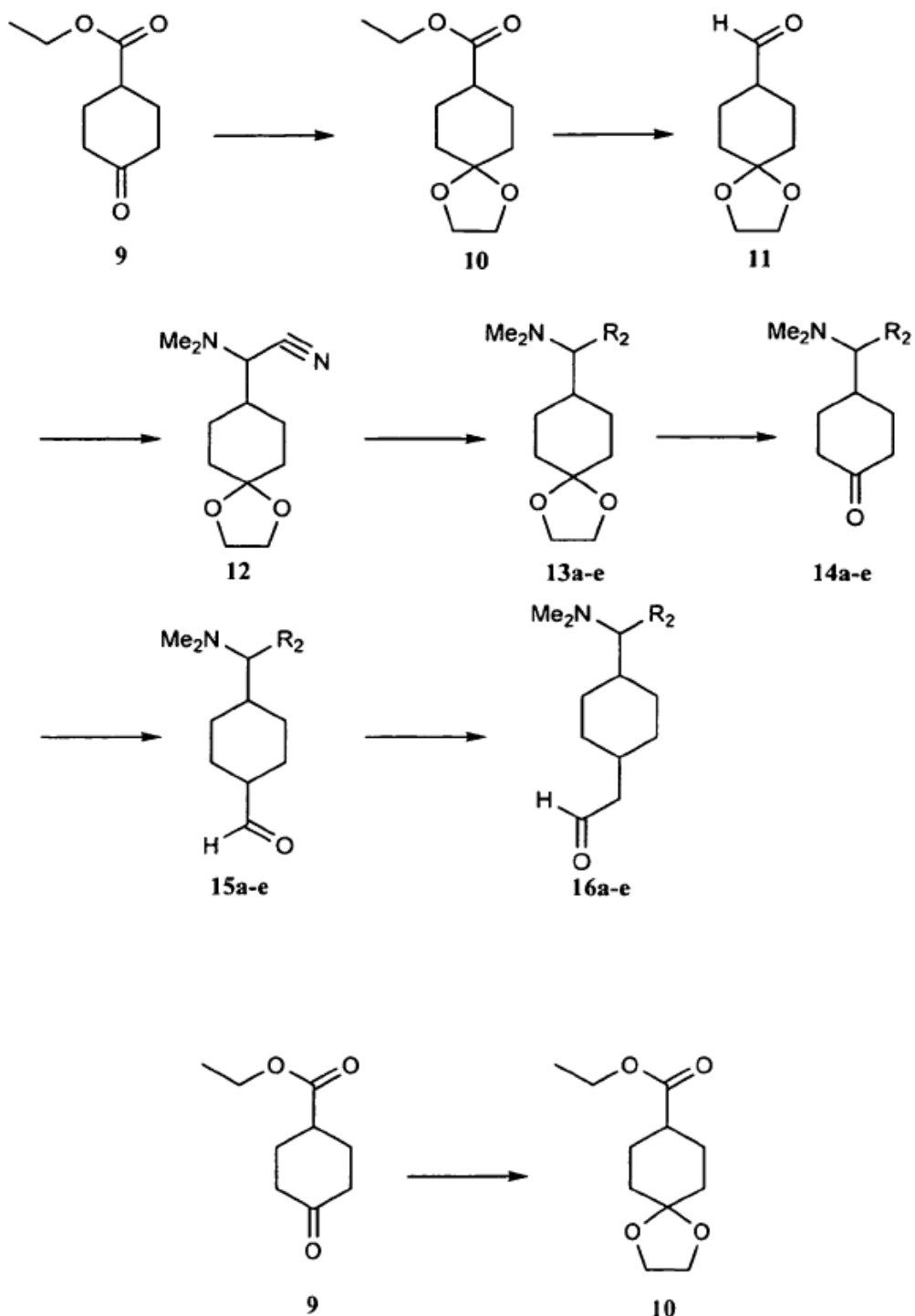
**3-(4-Cloro-fenil)-2-isociano-1-piperidin-1-il-propan-1-ona 8**

5 El 2-Isociano-2-(4-cloro-fenil)-propionato de metilo **7** (de Priaton, n° de encargo 224, 8 g, 35,87 mmol) y la piperidina (6,11 g, 71,74 mmol) se reunieron y se agitaron a la temperatura ambiente. Después de haber finalizado la reacción (control por DC), primeramente se concentró por evaporación en el evaporador rotatorio y a continuación se purificó por cromatografía en columna (agente eluyente: gradiente: desde hexano hasta una mezcla de éter y hexano = 1 :

10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,38 - 1,77 (m, 6 H); 3,08 - 3,35 (m, 3 H); 3,41 - 3,53 (m, 2 H); 3,61 - 3,73 (m, 1 H); 4,50 (dd, 1 H, J = 8,29 Hz, J = 6,03 Hz); 7,19 - 7,34 (m, 4 H).

**Síntesis de los aldehídos**

15 Los aldehídos **15a-e** y **16a-e** se obtuvieron por la vía más abajo descrita en una síntesis de múltiples etapas, a partir del éster etílico de ácido 4-oxo-ciclohexano-carboxílico obtenible comercialmente. Los rendimientos de los compuestos preparados no se han optimizado. Todas las temperaturas están sin corregir.



#### Éster etílico de ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxílico 10

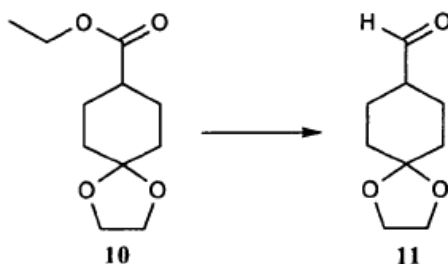
El éster etílico de ácido 4-oxo-ciclohexano-carboxílico **9** (52,8 g, 0,31 moles, de Merck, n° de encargo 814249), el etilenglicol (67,4 g, 1,08 moles) y el ácido p-tolueno-sulfónico (0,7 g), disueltos en tolueno (160 ml), se agitaron durante 20 h a la TA, la solución de reacción se vertió sobre dietil-éter (300 ml) y se lavó con agua, con una solución de hidrógeno-carbonato de sodio y con una solución de cloruro de sodio. La solución se secó (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró por evaporación en vacío y el líquido incoloro remanente se elaboró ulteriormente sin más purificación.

Rendimiento: 66,5 g (100 %)

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) 1,24 (t, 3 H); 1,53 (m, 2 H); 1,76 (m, 4 H); 1,92 (m, 2 H); 2,31 (m, 1 H); 3,91 (s, 4 H); 4,11 (q, 2 H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 14,28 (q); 26,32 (t); 33,76 (t); 41,59 (d); 60,14 (t); 64,21 (t); 107,90 (d); 174,77 (s).



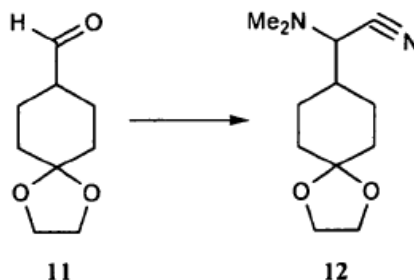
**1,4-Dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbaldehído 11**

Una solución del éster etílico de ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxílico **10** (32,13 g, 150 mmol) en tolueno absoluto (160 ml) se mezcló gota a gota a  $-70$  hasta  $-65$  °C bajo argón con hidruro de diisobutil-aluminio (solución 1,5 M en tolueno, 102 ml, 153 mmol) y se agitó durante 30 min. A continuación, la tanga se sofocó a  $-70$  hasta  $-60$  °C mediante adición de metanol (80 ml). La solución de reacción se calentó a la TA, se mezcló con una solución saturada de cloruro de sodio (100 ml) y la solución de reacción se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó dos veces con acetato de etilo, la solución acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación en vacío.

Rendimiento: 24,01 g (94 %), aceite de color amarillo

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,54 (m, 2 H); 1,74 (m, 4 H); 1,91 (m, 2 H); 2,21 (m, 1 H); 3,91 (s, 4 H); 9,60 (s, 1 H).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 23,35 (t); 33,37 (t); 48,18 (d); 64,30 (t); 107,89 (d); 203,51 (s).

**Dimetilamino-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-acetonitrilo 12**

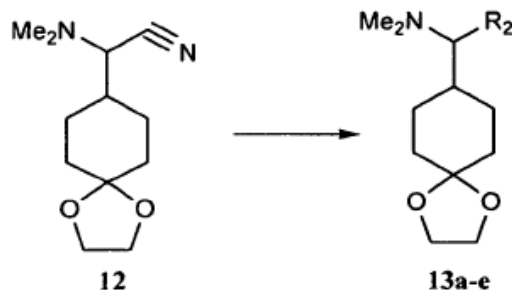
A una mezcla de ácido clorhídrico 4 N (37 ml) y metanol (22 ml) se le añadieron mediando enfriamiento con hielo una solución acuosa al 40 % de dimetil-amina (85 ml, 0,67 moles), 1,4-dioxa-espiro-[4.5]decano-8-carbaldehído **11** (240 g, 0,141 moles) y cianuro de potasio (22,05 g, 0,338 moles). La mezcla se agitó durante 4 días a la temperatura ambiente y a continuación, después de haber añadido agua (80 ml), se extrajo con dietil-éter (4 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporación en vacío y el producto se obtuvo como un material sólido de color blanco.

Rendimiento: 25,2 g (81 %)

Punto de fusión:  $48-51$  °C.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,23 - 2,03 (m, 9 H); 2,28 (s, 6 H); 3,16 (d, 1 H); 3,93 (m, 4 H).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 26,67 (t); 27,93 (t); 33,87 (t); 36,94 (d); 41,90 (q); 64,30 (t); 64,36 (t); 108,33 (d); 115,94 (s).

**[(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-4-fluoro-fenil-metil]-dimetil-amina 13a ( $\text{R}^2 = 4$ -fluoro-fenilo)**

Una solución 1 M de bromuro de 4-fluoro-fenil-magnesio en THF (220 ml, 220 mmol), bajo argón y mediando enfriamiento con hielo, se mezcló gota a gota con una solución del amino-nitrilo **12** (19,89 g, 88 mmol) en THF absoluto (160 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. Para realizar la elaboración de la mezcla de reacción, mediando enfriamiento con hielo se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml), y se

extrajo con dietil-éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 31 g (> 100 %)

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 26,68 (t); 28,11 (t); 34,43 (t); 34,55 (t); 37,37 (d); 41,68 (q); 64,12 (t); 73,65 (d); 108,88 (d); 114,23 (d); 114,44 (d); 130,27; 130,35; 132,43; 160,36 (s); 162,78 (s).

**[(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-fluoro-fenil-metil]-dimetil-amina 13b (R<sup>2</sup> = 3-fluoro-fenilo)**

Una solución 1 M de bromuro de 3-fluoro-fenil-magnesio en THF (208 ml, 208 mmol), bajo argón y mediando enfriamiento con hielo, se mezcló gota a gota con una solución del amino-nitrilo **12** (23,45 g, 104 mmol) en THF absoluto (100 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. Para realizar la elaboración de la mezcla de reacción, mediando enfriamiento con hielo se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con dietil-éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 30,33 g (99 %)

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,12 (m, 1 H); 1,26 (m, 1 H); 1,46 - 1,81 (m, 7 H); 2,10 (s, 6 H); 3,10 (d, 1 H); 3,90 (m, 4 H); 6,85 (m, 3 H); 7,27 (m, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 26,80 (t); 28,08 (t); 34,48 (t); 34,45 (t); 34,59 (t); 37,26 (d); 41,71 (q); 64,19 (t); 74,04 (t); 108,91 (d); 113,51 (d); 113,71 (d); 115,52 (d); 115,72 (d); 124,83 (d); 128,82 (d); 128,90 (d); 139,66 (s); 161,15 (s); 163,58 (s).

**[(4-Cloro-fenil)-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metil]-dimetil-amina 13c (R<sup>2</sup> = 4-cloro-fenilo)**

Una solución 1 M de bromuro de 4-cloro-fenil-magnesio en éter (200 ml, 200 mmol), bajo argón y mediando enfriamiento con hielo, se mezcló gota a gota con una solución del amino-nitrilo **12** (22,43 g, 100 mmol) en éter absoluto (100 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. Para realizar la elaboración de la mezcla de reacción, mediando enfriamiento con hielo se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml), y se extrajo con dietil-éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 30,9 g (100 %)

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 26,65 (t); 28,11 (t); 34,46 (t); 34,60 (t); 37,28 (d); 41,76 (q); 64,17 (t); 73,80 (d); 108,88 (s); 127,72 (d); 129,53 (d); 132,39 (d); 135,33 (d).

**[(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina 13d (R<sup>2</sup> = 2-tienilo)**

Una solución 1 M de bromuro de tiofen-2-il-magnesio en THF (20 ml, 20 mmol), bajo argón y mediando enfriamiento con hielo, se mezcló gota a gota con una solución del amino-nitrilo **12** (2,24 g, 10 mmol) en THF absoluto (10 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. Para realizar la elaboración de la mezcla de reacción, mediando enfriamiento con hielo se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y agua (10 ml), y se extrajo con dietil-éter (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 2,8 g (100 %)

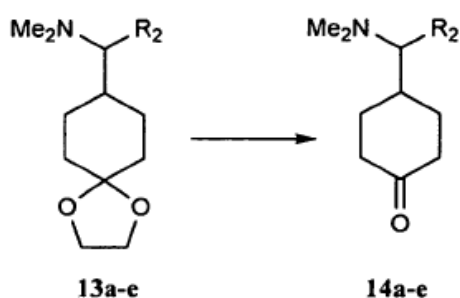
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 27,72 (t); 27,88 (t); 34,27 (t); 39,28 (d); 41,10 (q); 64,11 (t); 68,89 (d); 108,88 (s); 123,55 (d); 125,88 (d); 127,53 (d); 139,50 (s).

**1-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-fenil-propil]-dimetil-amina 13e (R<sup>2</sup> = fenetilo)**

Una solución 1 M de cloruro de fenil-etil-magnesio en THF (242 ml, 242 mmol), bajo argón y mediando enfriamiento con hielo, se mezcló gota a gota con una solución del amino-nitrilo **12** (21,93 g, 97 mmol) en THF absoluto (180 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. Para realizar la elaboración de la mezcla de reacción, mediando enfriamiento con hielo se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml), y se extrajo con dietil-éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 34 g (> 100 %)

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 27,43 (t); 28,95 (t); 29,42 (t); 34,82 (t); 35,40 (t); 38,76 (d); 41,16 (q); 64,17 (t); 67,41 (d); 108,86 (s); 125,41 (d); 127,66 (d); 128,11 (d); 142,69 (s).



**4-[Dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanona 14a (R<sup>2</sup> = 4-fluoro-fenilo)**

El producto bruto del cetal **13a** (26 g, 88 mmol) se disolvió en agua, se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (59 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. La mezcla de reacción se extrajo con dietil-éter (2 x 100 ml), la fase acuosa se ajustó a carácter alcalino con NaOH 5 N mediando enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 21,36 g (98 %)

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 28,90 (t); 30,48 (t); 37,00 (t); 40,49 (t); 40,72 (t); 41,79 (q); 72,98 (d); 114,42 (d); 114,62 (d); 130,20 (d); 130,28 (d); 131,88 (s); 160,50 (s); 162,93 (s); 211,44 (s).

**4-[Dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanona 14b (R<sup>2</sup> = 3-fluoro-fenilo)**

El cetal **13b** (30,3 g, 103 mmol) se disolvió en agua (44 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (64 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con dietil-éter (2 x 100 ml), la fase acuosa se ajustó a carácter alcalino con NaOH 5 N mediando enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 22,4 g (87 %)

Punto de fusión: 72-75 °C

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 28,97 (t); 30,44 (t); 36,90 (t); 40,52 (t); 40,75 (t); 41,82 (q); 73,37 (d); 113,84; 114,06; 115,42; 115,62; 124,71; 129,03; 129,11; 139,00; 139,06; 161,16; 163,60; 211,40 (s).

**4-[(4-Cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanona 14c (R<sup>2</sup> = 4-cloro-fenilo)**

El cetal **13c** (30,98 g, 100 mmol) se disolvió en agua (44 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (64 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con dietil-éter (2 x 100 ml), la fase acuosa se ajustó a carácter alcalino con NaOH 5 N mediando enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó y se concentró por evaporación. La cetona se aisló como un aceite.

Rendimiento: 21,9 g (82 %)

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 28,88 (t); 30,45 (t); 36,89 (t); 40,49 (t); 40,74 (t); 41,83 (q); 73,12 (d); 127,87 (d); 130,16 (d); 132,75 (d); 134,70 (s); 211,35 (s).

**4-(Dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexanona 14d (R<sup>2</sup> = 2-tienilo)**

El cetal **13d** (2,80 g, 10 mmol) se disolvió en agua (4,4 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (6,4 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con dietil-éter (2 x 10 ml), la fase acuosa se ajustó a carácter alcalino con NaOH 5 N mediando enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml), se secó y se concentró por evaporación. La cetona **14d** se aisló como un aceite.

Rendimiento: 1,79 g (75 %)

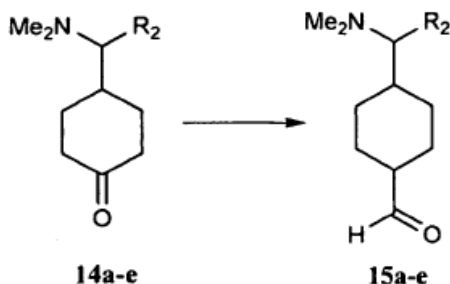
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 30,02 (t); 30,18 (t); 38,84 (t); 40,29 (t); 39,28 (d); 41,17 (q); 68,24 (d); 123,88 (d); 126,01 (d); 126,34 (d); 138,77 (d); 211,49 (s).

**4-(1-Dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexanona 14e (R<sup>2</sup> = fenetilo)**

El producto bruto del cetal **13e** (29,6 g, 97 mmol) se disolvió en agua (44 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (64 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con dietil-éter (2 x 100 ml), la fase acuosa se ajustó a carácter alcalino con NaOH 5 N mediando enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó y se concentró por evaporación. La cetona se aisló como un aceite incoloro.

Rendimiento: 16,9 g (58 %)

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 29,40 (t); 30,02 (t); 30,97 (t); 35,34 (t); 38,71 (t); 40,79 (t); 41,01 (t); 41,23 (q); 66,65 (d); 125,66 (d); 128,12 (d); 128,19 (d); 142,27 (s); 211,70 (s).

**4-[Dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexano-carbaldehído 15a (R<sup>2</sup> = 4-fluoro-fenilo)**

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (25,7 g, 75 mmol) se suspendió en THF absoluto (100 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *tert.*-butilato de potasio (8,42 g, 75 mmol), disuelto en THF absoluto (70 ml), y a continuación se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

Luego, a la TA, la cetona **14a** (12,44 g, 50 mmol), disuelta en THF absoluto (75 ml), se añadió gota a gota a la solución anterior y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se

hidrolizó gota a gota con agua (38 ml) y con HCl 6 N (112 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo con éter (10 x 50 ml), la fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:1).

5 Rendimiento: 9,13 g (70 %).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 600 MHz, señales escogidas): δ = 1,97 (s, 3 H); 1,99 (s, 3 H); 3,08 (d, 1 H, J = 9,06 Hz); 3,14 (d, 1 H, J = 9,82 Hz); 9,53 (s, 1 H); 9,56 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, los dos diastereoisómeros) δ = 23,97; 24,21; 25,85; 26,02; 26,17; 27,35; 28,00; 29,90; 37,26; 38,34; 41,50; 41,95; 47,36; 50,55; 72,75; 75,84; 114,25; 114,45; 130,33; 130,40; 132,61; 160,41; 162,83; 204,10; 204,93.

#### 4-[Dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexano-carbaldehído 15b (R<sup>2</sup> = 3-fluoro-fenilo)

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (15,42 g, 45 mmol) se suspendió en THF absoluto (50 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *terc.*-butilato de potasio (5,05 g, 45 mmol), disuelto en THF absoluto (50 ml), y a continuación se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

Luego, a la TA, la cetona **14b** (7,48 g, 0,30 mmol), disuelta en THF absoluto (50 ml), se añadió gota a gota a la solución anterior y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (25 ml) y con HCl 6 N (75 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo con éter (10 x 50 ml), la fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 6,55 g (83 %).

Punto de fusión: 40-43 °C

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 600 MHz, señales escogidas): δ = 1,99 (s, 3 H); 2,01 (s, 3 H); 3,10 (d, 1 H, J = 9,06 Hz); 3,18 (d, 1 H, J = 9,82 Hz); 9,54 (s, 1 H); 9,56 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 23,93; 24,12; 25,79; 25,95; 26,19; 27,19; 27,99; 29,77; 37,05; 38,16; 41,45; 41,91; 47,30; 50,49; 71,50; 74,78; 113,50; 115,37; 124,78; 128,24; 130,59; 131,24; 131,67; 139,14; 139,76; 160,06; 163,50; 204,01; 204,85.

#### 4-[(4-Cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexano-carbaldehído 15c (R<sup>2</sup> = 4-cloro-fenilo)

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (68,55 g, 200 mmol) se suspendió en THF absoluto (200 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *terc.*-butilato de potasio (22,44 g, 200 mmol), disuelto en THF absoluto (300 ml), y a continuación se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

Luego, a la TA, la cetona **14c** (38 g, 143 mmol), disuelta en THF absoluto (200 ml), se añadió gota a gota a la solución anterior y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (150 ml) y con HCl 6 N (450 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo con éter (10 x 100 ml), la fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo por agitación con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó a través de dos columnas de gel de sílice (400 g) con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 32,17 g (80 %).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 600 MHz, señales escogidas): δ = 1,97 (s, 3 H); 1,99 (s, 3 H); 3,07 (d, 1 H, J = 9,07 Hz); 3,14 (d, 1 H, J = 9,82 Hz); 9,53 (s, 1 H); 9,55 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, los dos diastereoisómeros) δ = 23,92; 24,16; 25,80; 25,97; 26,13; 27,25; 27,90; 29,81; 37,08; 38,19; 41,47; 41,96; 47,29; 50,48; 72,81; 74,54; 127,65; 130,28; 132,40; 134,78; 135,43; 203,98; 204,82.

#### 4-(Dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexano-carbaldehído 15d (R<sup>2</sup> = 2-tienilo)

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (20,56 g, 60 mmol) se suspendió en THF absoluto (70 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *terc.*-butilato de potasio (6,73 g, 60 mmol), disuelto en THF absoluto (70 ml), y a continuación se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C. Luego, a la TA, la cetona **14d** (9,4 g, 40 mmol), disuelta en THF absoluto (70 ml), se añadió gota a gota a la solución anterior y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (60 ml) y con HCl 6 N (180 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo con éter (5 x 50 ml), la fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo por agitación con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 7,66 g (77 %).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 600 MHz, señales escogidas): δ = 2,03 (s, 3 H); 2,05 (s, 3 H); 3,44 (d, 1 H, J = 9,82 Hz); 3,52 (d, 1 H, J = 10,58 Hz); 9,54 (s, 1 H); 9,58 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, los dos diastereoisómeros) δ = 23,74; 23,83; 25,80; 25,84; 26,98; 27,09; 29,15; 29,68; 39,13; 40,20; 40,98; 41,29 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 47,48; 50,49; 67,81; 69,79; 123,61; 123,70; 125,89; 126,20; 126,24; 139,14; 139,48; 204,07; 204,82.

**4-(1-Dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexano-carbaldehído 15e (R<sup>2</sup> = fenilo)**

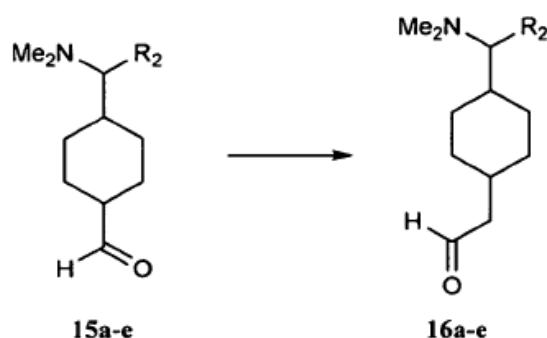
El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (20,56 g, 60 mmol) se suspendió en THF absoluto (85 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *tert.*-butilato de potasio (6,73 g, 60 mmol), disuelto en THF absoluto (70 ml), y a continuación se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

5 Luego, a la TA, la cetona **14e** (10,2 g, 40 mmol), disuelta en THF absoluto (60 ml), se añadió gota a gota a la solución anterior y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (35 ml) y con HCl 6 N (90 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo con éter (10 x 50 ml), la fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una  
10 cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 6,73 g (63 %).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 600 MHz, señales escogidas): δ = 2,18 (s, 3 H); 2,20 (s, 3 H); 9,54 (s, 1 H); 9,61 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, los dos diastereoisómeros) δ = 24,35; 24,49; 26,00; 26,09; 26,85; 27,79; 29,07; 29,13; 35,27; 39,02; 40,98; 41,19; 46,99; 50,33; 66,85; 67,85; 70,54; 71,42; 125,40; 125,44; 128,02; 128,13; 131,15; 131,17; 142,45; 204,10; 205,01.

**{4-[Dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acetaldehído 16a (R<sup>2</sup> = 4-fluoro-fenilo)**

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (43,53 g, 127 mmol) se suspendió en THF absoluto (200 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *tert.*-butilato de potasio (14,25 g, 127 mmol), disuelto en THF absoluto (130 ml), y a continuación se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

20 Luego, a la TA, se añadió gota a gota el aldehído **15a** (22,3 g, 85 mmol), disuelto en THF absoluto (130 ml), y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (80 ml) y con HCl 6 N (200 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo diez veces con éter (en cada caso con 100 ml). La fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo tres veces por agitación con acetato de etilo (en cada caso con 100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 15,8 g (67 %).

30 <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, los dos diastereoisómeros) δ = 25,08; 25,87; 28,80; 29,10; 29,13; 29,62; 30,82; 32,90; 33,08; 36,19; 38,43; 41,36; 42,01; 47,94; 51,17; 71,11; 74,69; 114,11; 114,20; 114,32; 130,32; 130,40; 132,00; 132,92; 160,31; 162,74; 202,15; 202,23.

**{4-[Dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acetaldehído 16b (R<sup>2</sup> = 3-fluoro-fenilo)**

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (26,73 g, 78 mmol) se suspendió en THF absoluto (90 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *tert.*-butilato de potasio (8,75 g, 78 mmol), disuelto en THF absoluto (90 ml), y a continuación se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

35 Luego, a la TA, se añadió gota a gota el aldehído **15b** (13,69 g, 52 mmol), disuelto en THF absoluto (90 ml), y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (50 ml) y con HCl 6 N (150 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo diez veces con éter (en cada caso con 50 ml). La fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo tres veces por agitación con acetato de etilo (en cada caso con 100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 12,61 g (87 %).

45 <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, los dos diastereoisómeros) δ = 25,19; 25,83; 28,90; 29,06; 29,14; 29,68; 30,77; 32,92; 32,98; 33,10; 36,05; 38,36; 41,39; 42,04; 48,02; 51,20; 71,48; 75,07; 113,43; 113,49; 113,64; 113,69; 115,55; 115,76; 124,89; 128,70; 128,78; 128,88; 139,24; 140,08; 140,14; 161,09; 163,52; 202,19; 202,27.

**{4-[4-Cloro-fenil]-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-acetaldehído 16c (R<sup>2</sup> = 4-cloro-fenilo)**

50 El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (25,02 g, 73 mmol) se suspendió en THF absoluto (90 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *tert.*-butilato de potasio (8,19 g, 73 mmol), disuelto en THF absoluto (90 ml), y a continuación se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

Luego, a la TA, se añadió gota a gota el aldehído **15c** (13,86 g, 49 mmol), disuelto en THF absoluto (90 ml), y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (50 ml) y con HCl 6 N (150 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo diez veces con éter (en cada caso con 50 ml). La fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo tres veces por agitación con acetato de etilo (en cada caso con 100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 12,07 g (84 %).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, los dos diastereoisómeros) δ = 25,06; 25,82; 28,74; 29,00; 29,13; 29,60; 30,77; 32,87; 32,94; 33,07; 36,06; 38,32; 41,38; 42,05; 47,95; 51,17; 71,23; 74,80; 127,58; 127,66; 130,31; 132,28; 132,34; 134,81; 135,77; 202,12; 202,20.

#### **{4-[Dimetilamino-tiofen-2-il-metil]-ciclohexil}-acetaldehído 16d (R<sup>2</sup> = 2-tienilo)**

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (28,79 g, 84 mmol) se suspendió en THF absoluto (100 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *terc.*-butilato de potasio (9,42 g, 84 mmol), disuelto en THF absoluto (100 ml), y a continuación se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

Luego, a la TA, se añadió gota a gota el aldehído **15d** (14,08 g, 56 mmol), disuelto en THF absoluto (100 ml), y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (50 ml) y con HCl 6 N (150 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo diez veces con éter (en cada caso con 50 ml). La fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo tres veces por agitación con acetato de etilo (en cada caso con 100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 11,48 g (77 %).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, los dos diastereoisómeros) δ = 25,80; 25,88; 28,73; 29,95; 30,49; 32,23; 32,76; 37,89; 40,21; 40,88; 41,23; 48,36; 51,09; 66,02; 69,97; 123,19; 123,72; 125,95; 126,31; 139,42; 139,91; 202,61.

#### **[4-(1-Dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-acetaldehído 16e (R<sup>2</sup> = fenetilo)**

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (50,3 g, 147 mmol) se suspendió en THF absoluto (150 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *terc.*-butilato de potasio (16,5 g, 147 mmol), disuelto en THF absoluto (140 ml), y a continuación se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

Luego, a la TA, se añadió gota a gota el aldehído **15e** (27,0 g, 98 mmol), disuelto en THF absoluto (150 ml), y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (102 ml) y con HCl 6 N (240 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo cinco veces con éter (en cada caso con 200 ml). La fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N mediando enfriamiento con hielo, se extrajo tres veces por agitación con acetato de etilo (en cada caso con 200 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 18,1 g (64 %).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, los dos diastereoisómeros) δ = 25,55; 26,19; 29,04; 29,15; 29,35; 29,85; 31,00; 32,87; 32,68; 33,04; 35,33; 38,49; 40,86; 41,13; 47,51; 51,15; 65,48; 68,09; 125,58; 128,20; 142,79; 202,69.

#### **Síntesis automatizada**

Los compuestos se prepararon por medio de una síntesis automatizada con ayuda del aparato Accelerator SLT106 de la entidad Chemspeed Ltd. según la siguiente prescripción de ensayo:

En un reactor de vidrio de doble camisa, seco, con una capacidad de 13 ml, se introdujeron a la temperatura ambiente 120 μmol (1,2 ml, 0,1 M en metanol), la solución del aldehído (la solución II), 130 μmol (1,3 ml, 0,1 M en metanol), la solución de la amina (la solución III) y 100 μmol (1 ml, 0,1 M en metanol) del derivado de isonitrilo-amida (la solución I). La solución de reacción se calentó a durante 6 h a 60 °C y se extrajo por agitación. Después de haber finalizado la reacción, la solución de reacción se concentró por evaporación en un GeneVac. La purificación se efectuó mediante una HPLC.

Los siguientes compuestos se prepararon según la prescripción general anterior. La analítica se efectuó mediante una HPLC-MS. En todos los casos se encontró la masa exacta como M+1.

N°	Nombre	Masa
17.	[[4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-piperidin-1-il-metil]-ciclohexil]-(4-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina	558,37
18.	((4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metil)-metil-fenil-amina	596,35
19.	[(4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il)-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metil]-metil-fenil-amina	608,39
20.	[(4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il)-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-metil]-dietil-amina	590,38

ES 2 370 660 T3

N°	Nombre	Masa
21.	bencil-[4-bencil-2-({4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-dietilamino-metil)-oxazol-5-il]-metil-amina	612,36
22.	bencil-{4-bencil-2-({4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-(metil-fenil-amino)-metil)-oxazol-5-il}-metil-amina	646,34
23.	[(4-{{4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-piperidin-1-il-metil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina	650,40
24.	[(4-{{4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-piperidin-1-il-metil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina	574,37
25.	bencil-(4-bencil-2-{{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}-piperidin-1-il-metil}-oxazol-5-il)-metil-amina	596,35
26.	[(4-{{4-bencil-5-(4-fenil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il}-piperidin-1-il-metil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina	637,38
27.	{{4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil}-dietil-amina	638,40
28.	{{4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il}-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil}-dietil-amina	639,40
29.	{{4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil}-dietil-amina	562,37
30.	bencil-(4-bencil-2-{dietilamino-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil}-oxazol-5-il)-metil-amina	584,35
31.	{{4-bencil-5-(4-fenil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il}-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil}-dietil-amina	625,38
32.	({4-[[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-[4-bencil-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	741,44
33.	[(4-{{4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-piperidin-1-il-metil}-ciclohexil)-(4-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina	586,40
34.	[4-bencil-2-(dietilamino-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metil)-oxazol-5-il]-metil-fenil-amina	610,40
35.	[4-bencil-2-(dietilamino-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metil)-oxazol-5-il]-dietil-amina	548,39
36.	[(4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il)-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metil]-dietil-amina	574,40
37.	[(4-bencil-5-(3, 5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il)-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metil)-metil-fenil-amina	622,40
38.	{4-bencil-2-[[4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-(metil-fenil-amino)-metil]-oxazol-5-il}-metil-fenil-amina	644,39
39.	[4-bencil-2-({4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-piperidin-1-il-metil)-oxazol-5-il]-dietil-amina	576,36
40.	[(4-{{4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-piperidin-1-il-metil}-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina	602,38
41.	[(4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il)-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-metil]-dietil-amina	604,39
42.	[(4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il)-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-metil)-metil-fenil-amina	638,38
43.	{4-bencil-2-[[4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-(metil-fenil-amino)-metil]-oxazol-5-il}-metil-fenil-amina	660,36
44.	[4-bencil-2-((4-bencil-piperazin-1-il)-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-metil)-oxazol-5-il]-dietil-amina	667,40
45.	[(4-{{4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-piperidin-1-il-metil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina	588,39
46.	(4-bencil-2-{{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}-piperidin-1-il-metil}-oxazol-5-il)-metil-fenil-amina	610,37
47.	(4-bencil-2-{{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}-piperidin-1-il-metil}-oxazol-5-il)-dietil-amina	548,35
48.	({4-[ (4-bencil-5-tiomorfolin-4-il)-oxazol-2-il]-piperidin-1-il-metil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	578,31
49.	(4-bencil-2-{dietilamino-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil}-oxazol-5-il)-metil-fenil-amina	598,37
50.	(4-bencil-2-{dietilamino-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil}-oxazol-5-il)-dietil-amina	536,35
51.	{{4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil}-dietil-amina	562,37

ES 2 370 660 T3

N°	Nombre	Masa
52.	{(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil}-metil-fenil-amina	600,30
53.	{(4-[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-4-bencil-piperazin-1-il)-metil}-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	679,43
54.	(4-bencil-2-{(4-bencil-piperazin-1-il)-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil}-oxazol-5-il)-metil-fenil-amina	701,41
55.	{(4-[4-bencil-piperazin-1-il)-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-metil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	669,35
56.	{(4-{2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil)-dimetil-amina	693,42
57.	{(4-{2-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil)-dimetil-amina	616,39
58.	bencil-[4-bencil-2-(2-[4-(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil)-1-piperidin-1-il-etil]-oxazol-5-il)-metil-amina	638,38
59.	(1-[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil)-etil)-dietil-amina	680,42
60.	(1-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil)-etil)-dietil-amina	604,39
61.	bencil-[4-bencil-2-(2-[4-(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil)-1-dietilamino-etil]-oxazol-5-il)-metil-amina	626,38
62.	{(4-[2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil)-dimetil-amina	783,46
63.	{(4-[2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil)-dimetil-amina	784,46
64.	{(4-[2-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil)-dimetil-amina	707,43
65.	{(4-{2-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-(4-fluoro-fenil)-metil)-dimetil-amina	600,42
66.	bencil-[4-bencil-2-(2-[4-(dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil)-1-piperidin-1-il-etil]-oxazol-5-il)-metil-amina	622,40
67.	(1-[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-etil)-dietil-amina	664,45
68.	(1-[4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-etil)-dietil-amina	665,45
69.	(1-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-etil)-dietil-amina	588,42
70.	bencil-[4-bencil-2-(1-dietilamino-2-[4-(dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-etil)-oxazol-5-il)-metil-amina	610,40
71.	{(4-[2-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-(4-fluoro-fenil)-metil)-dimetil-amina	691,46
72.	{(4-{2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	664,42
73.	{(4-{2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	665,41
74.	{(4-{2-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	588,39
75.	bencil-(4-bencil-2-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-1-piperidin-1-il-etil}-oxazol-5-il)-metil-amina	610,37
76.	{(4-{2-[4-bencil-5-(4-fenil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	651,40
77.	{1-[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil)-dietil-amina	652,42
78.	{1-[4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil)-dietil-amina	653,41
79.	{1-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil)-dietil-amina	576,39
80.	bencil-(4-bencil-2-{1-dietilamino-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-oxazol-5-il)-metil-amina	598,37
81.	{(4-[2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	755,46
82.	{(4-[2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	756,45



ES 2 370 660 T3

N°	Nombre	Masa
83.	{4-[2-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	679,43
84.	bencil-(4-bencil-2-{1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-oxazol-5-il)-metil-amina	701,41
85.	{4-[2-[4-bencil-5-(4-fenil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	742,44
86.	[4-bencil-2-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-1-piperidin-1-il-etil)-oxazol-5-il)-metil-fenil-amina	652,39
87.	[4-bencil-2-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-1-piperidin-1-il-etil)-oxazol-5-il)-dietil-amina	590,38
88.	(1-[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina	618,41
89.	[4-bencil-2-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-1-dietilamino-etil)-oxazol-5-il)-metil-fenil-amina	640,39
90.	[4-bencil-2-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-1-dietilamino-etil)-oxazol-5-il)-dietil-amina	578,38
91.	(1-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina	608,33
92.	(1-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-fenil-amina	642,32
93.	[4-bencil-2-(1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-oxazol-5-il)-metil-fenil-amina	743,43
94.	[4-bencil-2-(1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-oxazol-5-il)-dietil-amina	681,42
95.	[4-bencil-2-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-1-piperidin-1-il-etil)-oxazol-5-il)-metil-fenil-amina	636,42
96.	(1-[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina	602,44
97.	[4-bencil-2-(1-dietilamino-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-oxazol-5-il)-metil-fenil-amina	624,42
98.	[4-bencil-2-(1-dietilamino-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-oxazol-5-il)-dietil-amina	562,40
99.	(1-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina	592,36
100.	(1-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina	588,42
101.	(1-[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-fenil-amina	636,42
102.	{4-bencil-2-[2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-1-(metil-fenil-amino)-etil]-oxazol-5-il)-metil-fenil-amina	658,40
103.	{4-bencil-2-[2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-1-(metil-fenil-amino)-etil]-oxazol-5-il)-dietil-amina	596,39
104.	(1-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-fenil-amina	626,35
105.	(1-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-fenil-amina	622,40
106.	{4-[2-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-4-fluoro-fenil)-metil)-dimetil-amina	691,46
107.	{4-[2-[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	602,40
108.	(4-bencil-2-[2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-1-piperidin-1-il-etil]-oxazol-5-il)-metil-fenil-amina	624,39
109.	(4-bencil-2-[2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-1-piperidin-1-il-etil]-oxazol-5-il)-dietil-amina	562,37
110.	{4-[2-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-piperidin-1-il-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	592,33
111.	{4-[2-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	588,39
112.	{1-[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-dietil-amina	590,40
113.	(4-bencil-2-[1-dietilamino-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil]-oxazol-5-il)-metil-fenil-amina	612,39

ES 2 370 660 T3

N°	Nombre	Masa
114.	(4-bencil-2-{1-dietilamino-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-oxazol-5-il)-dietil-amina	550,37
115.	{1-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-dietil-amina	580,33
116.	{1-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-dietil-amina	576,39
117.	{1-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-metil-fenil-amina	610,37
118.	(({4-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	683,37
119.	(({4-[2-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	679,43
120.	[[4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil]-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina	560,35
121.	[[4-[(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil]-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina	576,35
122.	[[4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil]-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina	653,39
123.	[[4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil]-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina	665,41
124.	[[4-[(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil]-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina	681,41
125.	[[4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil]-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina	606,37
126.	[[4-[(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil]-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina	622,37
127.	[[4-[(4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil]-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina	727,43
128.	[[4-[[4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il]-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil]-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina	650,40
129.	[[4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil]-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina	576,32
130.	[[4-[(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil]-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina	592,32
131.	[[4-[(4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil]-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina	697,38
132.	[[4-[(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil]-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina	620,35
133.	[[4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil]-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina	669,36
134.	[[4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil]-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina	681,38
135.	[[4-[(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil]-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina	697,38
136.	[[4-[[4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il]-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil]-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina	725,41
137.	[[4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil]-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina	622,34
138.	(({4-[4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	548,32
139.	(({4-[4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	564,31
140.	[[4-[(4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil]-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina	669,37
141.	[[4-[[4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il]-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil]-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina	592,34
142.	[[4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil]-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina	641,36
143.	[[4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil]-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina	653,38
144.	[[4-[(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil]-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina	669,37

N°	Nombre	Masa
145.	[(4-{[4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il]-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina	697,40
146.	[(4-{[4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il]-[3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina	594,34
147.	[(4-{[4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il]-[3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina	715,39
148.	[(4-{[4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il]-[3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metil]-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina	638,37
149.	[(4-{[2-(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-2-morfolin-4-il-etil]-ciclohexil}-[3-fluoro-fenil]-metil]-dimetil-amina	574,37
150.	[(4-{[2-(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-morfolin-4-il-etil]-ciclohexil}-[3-fluoro-fenil]-metil]-dimetil-amina	590,36
151.	[(4-{[2-(4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il]-2-morfolin-4-il-etil]-ciclohexil}-[3-fluoro-fenil]-metil]-dimetil-amina	695,42
152.	[(4-{[2-(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il]-2-morfolin-4-il-etil]-ciclohexil}-[3-fluoro-fenil]-metil]-dimetil-amina	618,39
153.	[(4-{[2-(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-[3-fluoro-fenil]-metil]-dimetil-amina	711,43
154.	[(4-{[2-(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-[3-fluoro-fenil]-metil]-dimetil-amina	695,42
155.	[(4-{[2-(4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il]-2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-[3-fluoro-fenil]-metil]-dimetil-amina	800,48
156.	[(4-{[2-(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-[3-fluoro-fenil]-metil]-dimetil-amina	723,45
157.	[(4-{[2-(4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il]-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-ciclohexil}-[3-fluoro-fenil]-metil]-dimetil-amina	741,44
158.	[(4-{[2-(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-morfolin-4-il-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	578,33
159.	[(4-{[2-(4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il]-2-morfolin-4-il-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	683,39
160.	[(4-{[2-(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il]-2-morfolin-4-il-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	606,36
161.	[(4-{[2-(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	671,37
162.	[(4-{[2-(4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il]-2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	776,42
163.	[(4-{[2-(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	667,39
164.	[(4-{[2-(4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il]-2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	788,44
165.	[(4-{[2-(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	711,42
166.	[(4-{[2-(4-bencil-5-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il]-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina	729,41

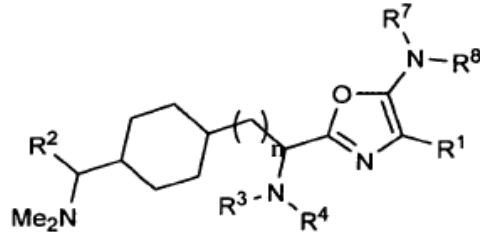
### Investigaciones sobre la eficacia de los compuestos conformes al invento

Los datos obtenidos en los siguientes ensayos se recopilan en la Tabla 1

#### 5 Método para la determinación de la afinidad para el receptor de opioides $\mu$ humano

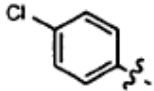
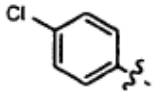

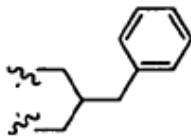

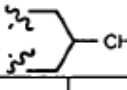


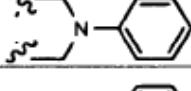

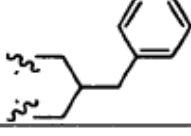

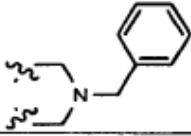

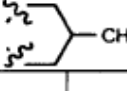


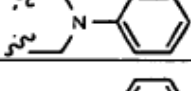

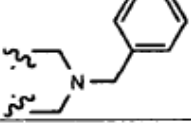
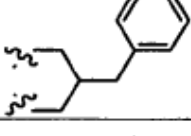
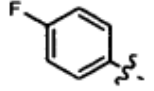

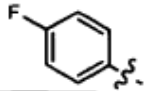
La afinidad con un receptor para el receptor de opioides  $\mu$  humano se determina en una tanda homogénea en placas de microtitulación. Para esto, unas series de diluciones de las sustancias que se han de ensayar se incuban con una preparación de membrana con receptor (15 - 40  $\mu$ g de proteína / 250  $\mu$ l de tanda de incubación) de células CHO K1, que expresan el receptor de opioides  $\mu$  humano (preparación de membrana con receptor RB-HOM de la entidad NEN Zaventem, Bélgica) en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [ $^3$ H]-naloxona (NET719, de la entidad NEN, Zaventem, Bélgica) así como de 1 mg de perlas de WGA SPA (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la entidad Amersham/Pharmacia, Friburgo, Alemania) en un volumen total de 250  $\mu$ l durante 90 minutos a la temperatura ambiente. Como tampón de incubación se utiliza Tris-HCl 50 mmol/l suplementado con aziduro de sodio al 0,05 % y con albúmina de suero bovino al 0,06 %. Para la determinación de la fijación inespecífica se añaden adicionalmente 25  $\mu$ mol/l de naloxona. Después de haber terminado el período de tiempo de incubación de noventa minutos, las placas de microtitulación se centrifugan durante 20 minutos a 1.000 g y la radiactividad se mide en un contador  $\beta$  (Microbeta-Trilux, de la entidad PerkinElmer Wallac, Friburgo, Alemania). Se determina el desplazamiento porcentual

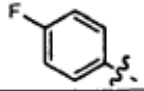
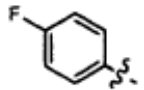

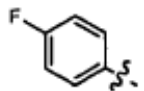

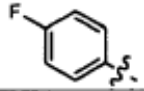
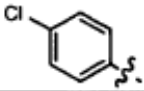
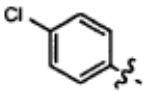

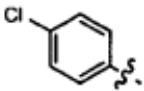

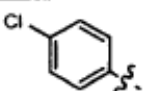

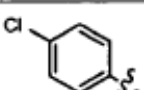
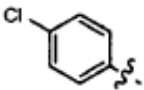
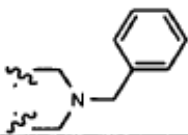





del ligando radiactivo desde su enlace con el receptor de opioides  $\mu$  humano en el caso de una concentración de las sustancias de ensayo de 1  $\mu\text{mol/l}$  y se indica como tantos por ciento de inhibición de la fijación específica.

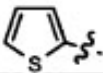

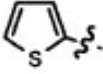

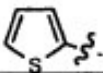
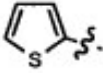
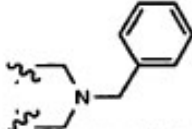

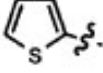
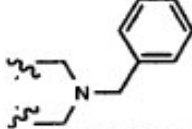
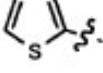
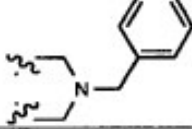
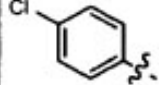
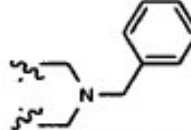
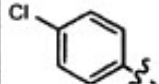
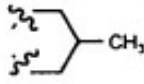
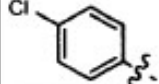
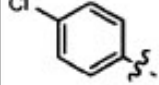
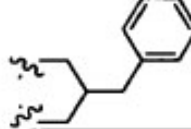
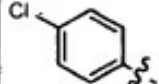
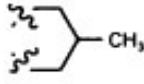
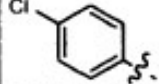


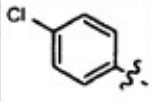
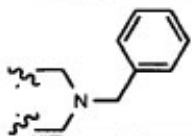
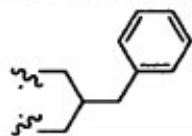
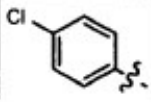
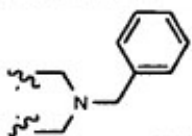
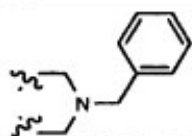
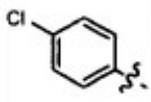
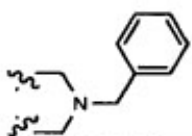
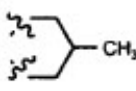
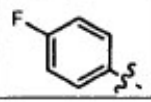
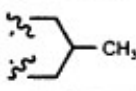
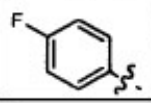
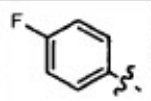
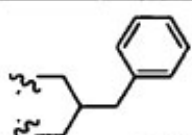
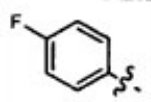
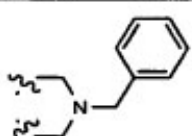
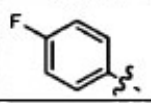
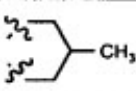
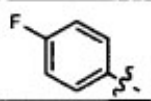
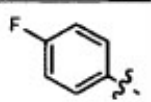
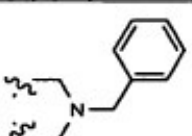
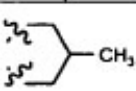
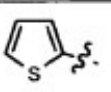
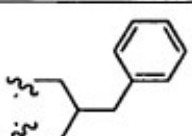
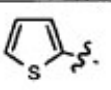
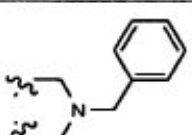
	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Receptor de opioides $\mu$ , % de inhibición [1 $\mu\text{mol}$ ]
17	0		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[		76
18	0		Me	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		65
19	0		Me	Ph	CH <sub>2</sub> Ph			63
20	0		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			63

5

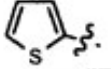
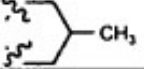

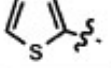
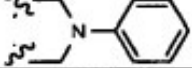
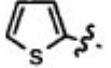

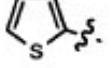

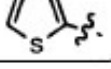
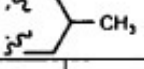
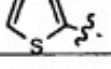
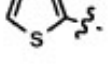
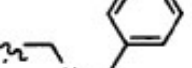

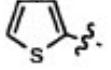
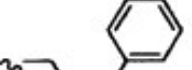

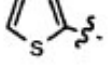

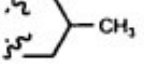
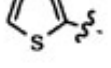

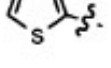
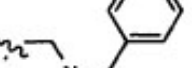
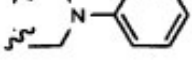
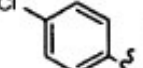
	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Receptor de oploides μ, % de inhibición [1 μmol]
21	0		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	Me	CH <sub>2</sub> Ph	72
22	0		Me	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> Ph	Me	CH <sub>2</sub> Ph	64
23	0		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		CH <sub>2</sub> Ph			70
24	0		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		CH <sub>2</sub> Ph			70
25	0		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		CH <sub>2</sub> Ph	Me	CH <sub>2</sub> Ph	80
26	0		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		CH <sub>2</sub> Ph			85
27	0		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			78
28	0		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			72
29	0		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			95
30	0		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	Me	CH <sub>2</sub> Ph	92
31	0		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			62
32	0				CH <sub>2</sub> Ph			75
33	0		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		CH <sub>2</sub> Ph			65
34	0		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	84

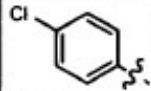
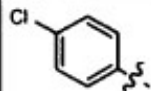

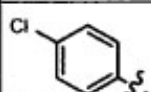
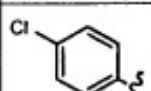
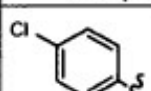
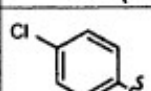
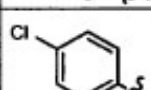
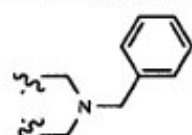
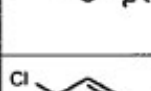
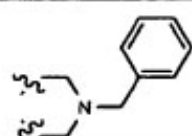
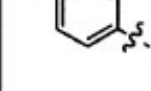
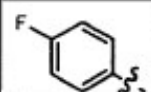
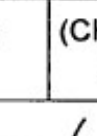
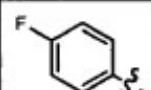
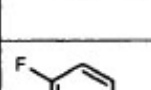
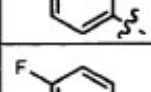
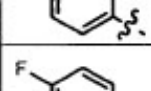
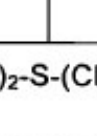
	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Receptor de oploides μ, % de inhibición [1 μmol]
35	0		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	Et	Et	61
36	0		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			69
37	0		Me	Ph	CH <sub>2</sub> Ph			68
38	0		Me	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	62
39	0		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	Et	Et	75
40	0		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph			60
41	0		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			64
42	0		Me	Ph	CH <sub>2</sub> Ph			79
43	0		Me	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	72
44	0				CH <sub>2</sub> Ph	Et	Et	67
45	0		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph			71
46	0		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	80
47	0		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	Et	Et	73
48	0		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		60

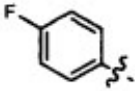

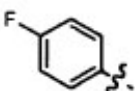
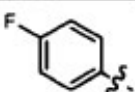
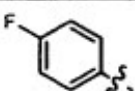
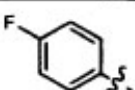

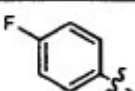
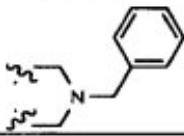

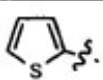
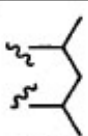
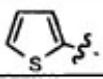
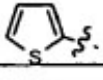
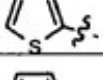
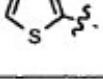

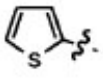
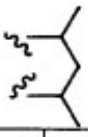
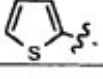
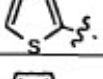
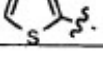
	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Receptor de opioides $\mu$ , % de inhibición [1 $\mu$ mol]
49	0		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	90
50	0		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	Et	Et	83
51	0		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			100
52	0		Me	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		92
53	0				CH <sub>2</sub> Ph			86
54	0				CH <sub>2</sub> Ph	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	74
55	0				CH <sub>2</sub> Ph	]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		63
56	1		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph			62
57	1		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph			64
58	1		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	Me	CH <sub>2</sub> Ph	73
59	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			60
60	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			68
61	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	Me	CH <sub>2</sub> Ph	76






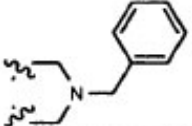

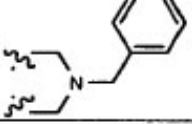

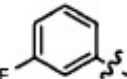
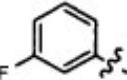
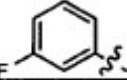
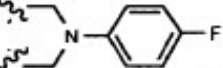
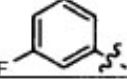
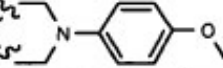
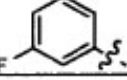
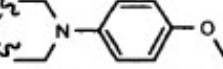
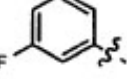
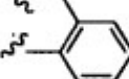
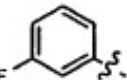
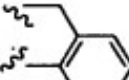
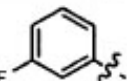
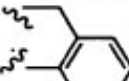
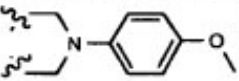
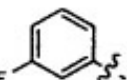
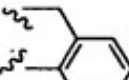
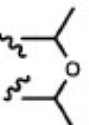
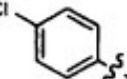
	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Receptor de opioides μ, % de inhibición [1 μmol]
62	1				CH <sub>2</sub> Ph			87
63	1				CH <sub>2</sub> Ph			78
64	1				CH <sub>2</sub> Ph			69
65	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		CH <sub>2</sub> Ph			61
66	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		CH <sub>2</sub> Ph	Me	CH <sub>2</sub> Ph	65
67	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			64
68	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			60
69	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			82
70	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	Me	CH <sub>2</sub> Ph	60
71	1				CH <sub>2</sub> Ph			67
72	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		CH <sub>2</sub> Ph			69
73	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		CH <sub>2</sub> Ph			94

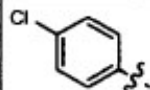
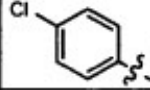
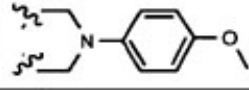
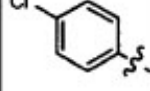
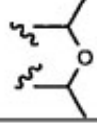
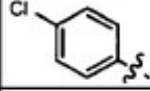
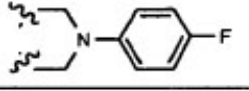
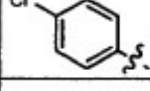
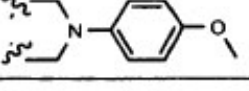
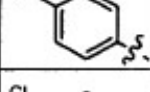
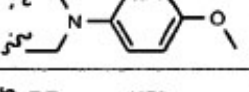
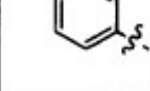
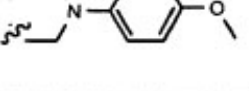

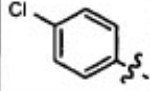
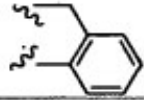



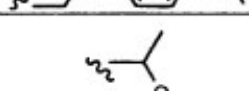

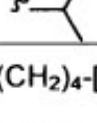

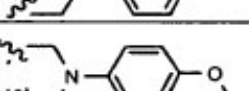

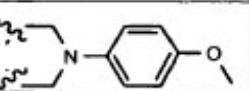




	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Receptor de opioides $\mu$ , % de inhibición [1 $\mu$ mol]
74	1		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph			79
75	1		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	Me	CH <sub>2</sub> Ph	90
76	1		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph			94
77	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			91
78	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			100
79	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			97
80	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	Me	CH <sub>2</sub> Ph	93
81	1				CH <sub>2</sub> Ph			81
82	1				CH <sub>2</sub> Ph			83
83	1				CH <sub>2</sub> Ph			97
84	1				CH <sub>2</sub> Ph	Me	CH <sub>2</sub> Ph	88
85	1				CH <sub>2</sub> Ph			91
86	1		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	63

	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Receptor de opioides $\mu$ , % de inhibición [1 $\mu$ mol]
87	1		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	Et	Et	64
88	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			79
89	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	87
90	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	Et	Et	89
91	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		75
92	1		Me	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		87
93	1				CH <sub>2</sub> Ph	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	66
94	1				CH <sub>2</sub> Ph	Et	Et	74
95	1		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	65
96	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			80
97	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	85
98	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	Et	Et	77
99	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		62
100	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			86

	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Receptor de oploides μ, % de inhibición [1 μmol]
101	1		Me	Ph	CH <sub>2</sub> Ph			68
102	1		Me	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	77
103	1		Me	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	Et	Et	79
104	1		Me	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		89
105	1		Me	Ph	CH <sub>2</sub> Ph			71
106	1				CH <sub>2</sub> Ph			61
107	1		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph			84
108	1		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	88
109	1		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	Et	Et	98
110	1		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		97
111	1		]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph			92
112	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			89
113	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	97
114	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	Et	Et	94
115	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph	]-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		93

	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Receptor de opioides $\mu$ , % de inhibición [1 $\mu$ mol]
116	1		Et	Et	CH <sub>2</sub> Ph			94
117	1		Me	Ph	CH <sub>2</sub> Ph			99
118	1				CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		84
119	1				CH <sub>2</sub> Ph			99
120	0		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[		75
121	0		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		67
122	0				CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[		72
123	0				CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[		66
124	0				CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		60
125	0				CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[		83
126	0				CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		76
127	0				CH <sub>2</sub> Ph			73
128	0				CH <sub>2</sub> Ph			71
129	0		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[		75

	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Receptor de opioides $\mu$ , % de inhibición [1 $\mu$ mol]
130	0		$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		CH <sub>2</sub> Ph	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		77
131	0		$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		CH <sub>2</sub> Ph			64
132	0		$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		CH <sub>2</sub> Ph			64
133	0				CH <sub>2</sub> Ph	$-(CH_2)_4-$		64
134	0				CH <sub>2</sub> Ph	$-(CH_2)_4-$		72
135	0				CH <sub>2</sub> Ph	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		70
136	0				CH <sub>2</sub> Ph			62
137	0				CH <sub>2</sub> Ph	$-(CH_2)_4-$		85
138	0		$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		CH <sub>2</sub> Ph	$-(CH_2)_4-$		91
139	0		$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		CH <sub>2</sub> Ph	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		72
140	0		$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		CH <sub>2</sub> Ph			67
141	0		$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		CH <sub>2</sub> Ph			65
142	0				CH <sub>2</sub> Ph	$-(CH_2)_4-$		85
143	0				CH <sub>2</sub> Ph	$-(CH_2)_4-$		77
144	0				CH <sub>2</sub> Ph	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$		64

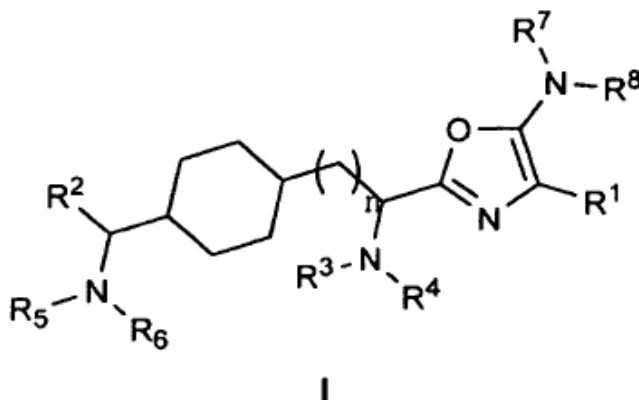
	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Receptor de opioides $\mu$ , % de inhibición [1 $\mu$ mol]
145	0				CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		69
146	0				CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[		92
147	0				CH <sub>2</sub> Ph			91
148	0				CH <sub>2</sub> Ph			84
149	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[		87
150	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		75
151	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph			89
152	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph			65
153	1				CH <sub>2</sub> Ph			71
154	1				CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		86
155	1				CH <sub>2</sub> Ph			82
156	1				CH <sub>2</sub> Ph			74
157	1				CH <sub>2</sub> Ph			84
158	1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		CH <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		83

	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Receptor de opioides $\mu$ , % de inhibición [1 $\mu$ mol]
159	1		] $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ -[		CH <sub>2</sub> Ph			94
160	1		] $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ -[		CH <sub>2</sub> Ph			79
161	1				CH <sub>2</sub> Ph	] $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ -[		87
162	1				CH <sub>2</sub> Ph			96
163	1				CH <sub>2</sub> Ph	] $-(CH_2)_4$ -[		83
164	1				CH <sub>2</sub> Ph			93
165	1				CH <sub>2</sub> Ph			93
166	1				CH <sub>2</sub> Ph			78

5 La separación de los diastereoisómeros y/o de los enantiómeros se efectúa según métodos conocidos para un experto en la especialidad, por ejemplo, mediante una recristalización, una cromatografía o en particular mediante una cromatografía HPLC o respectivamente mediante una cristalización con un ácido o con una base eventualmente quiral, y mediante una separación de las sales o una cromatografía HPLC quiral (Fogassy y colaboradores, Optical resolution methods, Org. Biomol. Chem. 2006, 4, 3011-3030).

REIVINDICACIONES

1. Derivados sustituidos de oxazol de la fórmula general I,



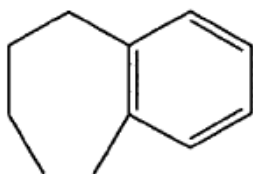
5 en la que

n significa 0 o 1,

10  $R^1$  significa bencilo;

$R^2$  significa fenilo, sin sustituir o sustituido una vez con Cl o F o tienilo;

$R^3$  y  $R^4$  significan independientemente uno de otro fenilo, etilo o metilo, o los radicales  $R^3$  y  $R^4$  significan en común  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^9CH_2CH_2$ ,  $(CH_2)_{4-5}$  ó



15

representando  $R^9$  bencilo, 4-F-fenilo o 4-metoxi-fenilo,

20  $R^5$  y  $R^6$  significan  $CH_3$ ,

$R^7$  y  $R^8$  significan independientemente uno de otro metilo, etilo, bencilo o fenetilo;

25 o los radicales  $R^7$  y  $R^8$  significan  $CH_2CH_2SCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $(CH_2)_4$  o  $(CH_2)_5$ ,  $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ , pudiendo estar reemplazados unos átomos individuales de H por metilo o bencilo, y  $R^{10}$  significa fenilo, 4-metoxi-fenilo o bencilo;

30 en forma del racemato; de los enantiómeros, de los diastereoisómeros, de mezclas de los enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o un diastereoisómero individual; de las bases y/o de las sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

2. Derivados sustituidos de oxazol de acuerdo con la reivindicación 1, escogidos entre el conjunto que se compone de

- 35 17. [[4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-piperidin-1-il-metil]-ciclohexil]-(4-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina  
 18. ((4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metil)-metil-fenil-amina  
 19. ([4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metil)-metil-fenil-amina  
 20. ([4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-metil)-dietil-amina  
 40 21. bencil-[4-bencil-2-({4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}dietilamino-metil)-oxazol-5-il]-metil-amina  
 22. bencil-{4-bencil-2-[[4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil]-(metil-fenil-amino)-metil]-oxazol-5-il}-metil-amina



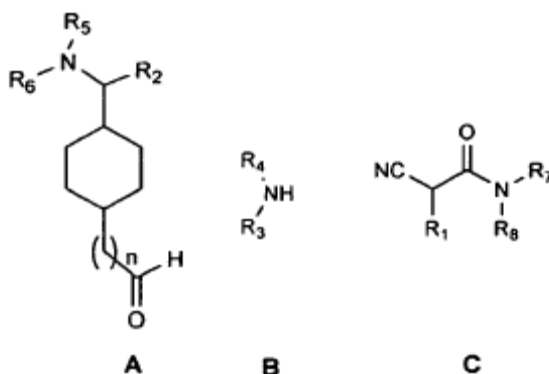
23. [(4-{{4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-piperidin-1-il-metil)-ciclohexil]-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
24. [(4-{{4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-piperidin-1-il-metil)-ciclohexil]-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 5 25. bencil-(4-bencil-2-{{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}}piperidin-1-il-metil)-oxazol-5-il)-metil-amina
26. [(4-{{4-bencil-5-(4-fenil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il}}-piperidin-1-il-metil)-ciclohexil]-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
27. {{4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil]-dietil-amina
- 10 28. {{4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il}}-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil]-dietil-amina
29. {{4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil]-dietil-amina
30. bencil-(4-bencil-2-{{dietilamino-{{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}}-metil}}-oxazol-5-il)-metil-amina
31. {{4-bencil-5-(4-fenil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il}}-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil]-dietil-amina
- 15 32. {{4-[[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-(4-bencil-piperazin-1-il)-metil]-ciclohexil}}-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
33. [(4-{{4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-piperidin-1-il-metil)-ciclohexil]-(4-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
34. [4-bencil-2-(dietilamino-{{4-{{dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil}}-ciclohexil}}-metil)-oxazol-5-il]-metil-fenetil-amina
- 20 35. [4-bencil-2-(dietilamino-{{4-{{dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil}}-ciclohexil}}-metil)-oxazol-5-il]-dietil-amina
36. [(4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-{{4-{{dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil}}-ciclohexil}}-metil)-dietil-amina
37. ((4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-{{4-{{dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil}}-ciclohexil}}-metil)-metil-fenil-amina
- 25 38. {{4-bencil-2-{{4-{{dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil}}-ciclohexil}}-(metil-fenil-amino)-metil}}-oxazol-5-il)-metil-fenetil-amina
39. [4-bencil-2-{{4-{{(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil}}-ciclohexil}}-piperidin-1-il-metil)-oxazol-5-il]-dietil-amina
40. [(4-{{4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-piperidin-1-il-metil)-ciclohexil-4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 30 41. ((4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-{{4-{{(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil}}-ciclohexil}}-metil)-dietil-amina
42. ((4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-{{4-{{(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil}}-ciclohexil}}-metil)-metil-fenil-amina
- 35 43. {{4-bencil-2-{{4-{{(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil}}-ciclohexil}}-(metil-fenil-amino)-metil}}-oxazol-5-il)-metil-fenetil-amina
44. [4-bencil-2-((4-bencil-piperazin-1-il)-{{4-{{(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil}}-ciclohexil}}-metil)-oxazol-5-il]-dietil-amina
45. [(4-{{4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-piperidin-1-il-metil)-ciclohexil]-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 40 46. (4-bencil-2-{{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}}-piperidin-1-il-metil)-oxazol-5-il)-metil-fenetil-amina
47. (4-bencil-2-{{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}}-piperidin-1-il-metil)-oxazol-5-il)-dietil-amina
48. {{4-{{4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il}}-piperidin-1-il-metil}}-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
49. (4-bencil-2-{{dietilamino-{{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}}-metil}}-oxazol-5-il)-metil-fenetil-amina
- 45 50. (4-bencil-2-{{dietilamino-{{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}}-metil}}-oxazol-5-il)-dietil-amina
51. {{4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil]-dietil-amina
52. {{4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il}}-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metil}-metil-fenil-amina
53. {{4-[[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-(4-bencil-piperazin-1-il)-metil]-ciclohexil}}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
- 50 54. (4-bencil-2-{{(4-bencil-piperazin-1-il)-{{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}}-metil}}-oxazol-5-il)-metil-fenetil-amina
55. {{4-{{(4-bencil-piperazin-1-il)-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-metil}}-ciclohexil}}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
56. [(4-{{2-{{4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il}}-2-piperidin-1-il-etil}}-ciclohexil}}-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 55 57. [(4-{{2-{{4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-2-piperidin-1-il-etil}}-ciclohexil}}-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
58. bencil-[4-bencil-2-(2-{{4-{{(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil}}-ciclohexil}}-1-piperidin-1-il-etil)-oxazol-5-il]-metil-amina
- 60 59. (1-{{4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-2-{{4-{{(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil}}-ciclohexil}}-etil)-dietil-amina
60. (1-{{4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il}}-2-{{4-{{(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil}}-ciclohexil}}-etil)-dietil-amina

61. bencil-[4-bencil-2-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-1-dietilamino-etil)-oxazol-5-il]-metil-amina
62. [{4-[2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 5 63. [{4-[2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
64. [{4-[2-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
65. [(4-{2-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-(4-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 10 66. bencil-[4-bencil-2-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-1-piperidin-1-il-etil)-oxazol-5-il]-metil-amina
67. (1-[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina
- 15 68. (1-[4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina
69. (1-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina
- 20 70. bencil-[4-bencil-2-(1-dietilamino-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-oxazol-5-il]-metil-amina
71. [{4-[2-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-(4-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
72. [(4-{2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 25 73. [(4-{2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
74. [(4-{2-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
75. bencil-(4-bencil-2-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-1-piperidin-1-il-etil}-oxazol-5-il)-metil-amina
- 30 76. [(4-{2-[4-bencil-5-(4-fenil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
77. {1-[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-dietil-amina
78. {1-[4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-dietil-amina
- 35 79. {1-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-dietil-amina
80. bencil-(4-bencil-2-{1-dietilamino-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-oxazol-5-il)-metil-amina
- 40 81. ({4-[2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
82. ({4-[2-[4-bencil-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
83. ({4-[2-[4-bencil-5-(4-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
- 45 84. bencil-(4-bencil-2-{1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-oxazol-5-il)-metil-amina
85. ({4-[2-[4-bencil-5-(4-fenil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
- 50 86. [4-bencil-2-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-1-piperidin-1-il-etil)-oxazol-5-il]-metil-fenetil-amina
87. [4-bencil-2-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-1-piperidin-1-il-etil)-oxazol-5-il]-dietil-amina
88. (1-[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina
89. [4-bencil-2-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-1-dietilamino-etil)-oxazol-5-il]-metil-fenetil-amina
- 55 90. [4-bencil-2-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-1-dietilamino-etil)-oxazol-5-il]-dietil-amina
91. (1-[4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il]-2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina
92. (1-[4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il]-2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-fenil-amina
- 60 93. [4-bencil-2-(1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-oxazol-5-il]-metil-fenetil-amina
94. [4-bencil-2-(1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-oxazol-5-il]-dietil-amina

95. [4-bencil-2-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-1-piperidin-1-il-etil)-oxazol-5-il]-metil-fenetil-amina
96. (1-[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina
- 5 97. [4-bencil-2-(1-dietilamino-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-oxazol-5-il]-metil-fenetil-amina
98. [4-bencil-2-(1-dietilamino-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-oxazol-5-il]-dietil-amina
99. (1-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina
100. (1-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-dietil-amina
- 10 101. (1-[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-fenil-amina
102. {4-bencil-2-[2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-1-(metil-fenil-amino)-etil]-oxazol-5-il]-metil-fenetil-amina
- 15 103. {4-bencil-2-[2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-1-(metil-fenil-amino)-etil]-oxazol-5-il}-dietil-amina
104. (1-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-fenil-amina
105. (1-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-fenil-amina
- 20 106. [{4-[2-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-(4-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
107. [(4-{2-[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
- 25 108. (4-bencil-2-[2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-1-piperidin-1-il-etil]-oxazol-5-il)-metil-fenetil-amina
109. (4-bencil-2-[2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-1-piperidin-1-il-etil]-oxazol-5-il)-dietil-amina
110. ({4-[2-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-piperidin-1-il-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
111. [(4-{2-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-piperidin-1-il-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
- 30 112. {1-[4-bencil-5-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-dietil-amina
113. (4-bencil-2-[1-dietilamino-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil]-oxazol-5-il)-metil-fenetil-amina
114. (4-bencil-2-[1-dietilamino-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil]-oxazol-5-il)-dietil-amina
- 35 115. {1-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-dietil-amina
116. {1-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-dietil-amina
117. {1-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-metil-fenil-amina
- 40 118. ({4-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(4-bencil-5-tiomorfolin-4-il-oxazol-2-il)etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
119. ({4-[2-[4-bencil-5-(3-metil-piperidin-1-il)-oxazol-2-il]-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-tiofen-2-il-metil)-dimetil-amina
120. [{4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil}-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 45 121. [{4-[(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil}-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
122. [(4-{(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil}-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
123. [(4-{(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil}-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 50 124. [(4-{(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-metil]-ciclohexil}-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
125. [{4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil}-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
126. [{4-[(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil}-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 55 127. [{4-[(4-bencil-5-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil}-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
128. [{4-[(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil]-ciclohexil}-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 60 129. [{4-[(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil}-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
130. [{4-[(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil}-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
131. [(4-{(4-bencil-5-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil}-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
132. [(4-{(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil]-ciclohexil}-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina

133. [(4-{{(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metil}}-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
134. [(4-{{(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-metil}}-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 5 135. [(4-{{(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-metil}}-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
136. [(4-{{(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-metil}}-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 10 137. [{{(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil}}-ciclohexil}-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetil-amina
138. ({{(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
139. ({{(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
140. [{{(4-bencil-5-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil}}-ciclohexil]-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 15 141. [(4-{{(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-morfolin-4-il-metil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
142. [(4-{{(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
143. [(4-{{(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-metil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 20 144. [(4-{{(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-metil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
145. [(4-{{(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-metil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 25 146. ({{(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
147. ({{(4-bencil-5-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
- 30 148. ({{(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetil-amina
149. [{{(2-(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-2-morfolin-4-il-etil}}-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
150. [{{(2-(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-morfolin-4-il-etil}}-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
151. [(4-(2-{{(4-bencil-5-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-2-morfolin-4-il-etil}}-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetil-amina
- 35 152. [(4-{{(2-{{(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-2-morfolin-4-il-etil}}-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil}}-dimetil-amina
153. [(4-{{(2-{{(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-2-{{(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il}-etil}}-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil}}-dimetil-amina
- 40 154. [(4-{{(2-{{(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-{{(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il}-etil}}-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil}}-dimetil-amina
155. [(4-{{(2-{{(4-bencil-5-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-2-{{(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il}-etil}}-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil}}-dimetil-amina
156. [(4-{{(2-{{(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-2-{{(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il}-etil}}-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil}}-dimetil-amina
- 45 157. [{{(2-{{(4-bencil-5-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil}}-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil}}-dimetil-amina
158. ({{(2-{{(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-morfolin-4-il-etil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil}}-dimetil-amina
159. [{{(2-{{(4-bencil-5-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-2-morfolin-4-il-etil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil}}-dimetil-amina
- 50 160. [(4-{{(2-{{(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-2-morfolin-4-il-etil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil}}-dimetil-amina
161. [(4-{{(2-{{(4-bencil-5-morfolin-4-il-oxazol-2-il)-2-{{(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il}-etil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil}}-dimetil-amina
162. [(4-{{(2-{{(4-bencil-5-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-2-{{(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il}-etil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil}}-dimetil-amina
- 55 163. [(4-{{(2-{{(4-bencil-5-pirrolidin-1-il-oxazol-2-il)-2-{{(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il}-etil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil}}-dimetil-amina
164. [(4-{{(2-{{(4-bencil-5-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-2-{{(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il}-etil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil}}-dimetil-amina
- 60 165. [(4-{{(2-{{(4-bencil-5-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-oxazol-2-il)-2-{{(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il}-etil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil}}-dimetil-amina
166. ({{(2-{{(4-bencil-5-[4-(4-metoksi-fenil)-piperazin-1-il]-oxazol-2-il)-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil}}-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil}}-dimetil-amina

3. Procedimiento para la preparación de un derivado sustituido de oxazol conforme al invento de acuerdo con la reivindicación 1, calentándose unos aldehídos de la fórmula general **A** con unas aminas de la fórmula general **B** y con unas isonitrilo-amidas de la fórmula general **C**



- 5 en el seno de un disolvente orgánico, por ejemplo, metanol o etanol, durante 1-10 h, a una temperatura comprendida entre 30 y 100 °C, de manera preferida de 40-80 °C.
4. Medicamento, que contiene por lo menos un derivado sustituido de oxazol de acuerdo con la reivindicación 1, eventualmente en forma del racemato; de los enantiómeros, de los diastereoisómeros, de mezclas de los enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de las bases y/o de las sales de ácidos fisiológicamente compatibles, así como que contiene eventualmente unas adecuadas sustancias aditivas y/o auxiliares y/o eventualmente otras sustancias activas adicionales.
- 10
5. Utilización de un derivado sustituido de oxazol de acuerdo con la reivindicación 1, eventualmente en forma del racemato; de los enantiómeros, de los diastereoisómeros, de mezclas de los enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de las bases y/o de las sales de ácidos fisiológicamente compatibles, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento del dolor, en particular de un dolor agudo, neuropático o crónico.
- 15
6. Utilización de un derivado sustituido de oxazol de acuerdo con la reivindicación 1, eventualmente en forma del racemato; de los enantiómeros, los diastereoisómeros, de mezclas de los enantiómeros o diastereoisómeros, o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de las bases y/o de las sales de ácidos fisiológicamente compatibles, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de depresiones, de la incontinencia urinaria, de la diarrea, del prurito, del abuso de alcohol y de drogas, de la dependencia con respecto de medicamentos, de la apatía y para la ansiolisis.
- 20
- 25