

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 505**

51 Int. Cl.:
C07D 211/26 (2006.01)
C07D 211/96 (2006.01)
C07D 295/135 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08749188 .2**
96 Fecha de presentación: **28.04.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2150530**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.02.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE SULFONAMIDA SUSTITUIDOS.**

30 Prioridad:
30.04.2007 DE 102007020492

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.03.2012

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

72 Inventor/es:
**MERLA, Beatrix;
OBERBÖRSCH, Stefan;
REICH, Melanie;
SUNDERMANN, Bernd;
ENGLBERGER, Werner;
STRÜNKER, Timo;
JOSTOCK, Ruth;
HEES, Sabine;
BIJSTERVELD, Edward;
THEIL, Fritz y
GRAUBAUM, Heinz**

74 Agente/Representante:
Aznárez Urbietta, Pablo

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).

ES 2 376 505 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de sulfonamida sustituidos

La presente invención se refiere a derivados de sulfonamida sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de derivados de sulfonamida sustituidos para producir medicamentos.

A diferencia de la expresión constitutiva del receptor de la bradiquinina 2 (B2R), en la mayoría de los tejidos no se expresa o apenas se expresa el receptor de la bradiquinina 1 (B1R). Sin embargo, la expresión del B1R se puede inducir en diferentes células. Por ejemplo, en el curso de reacciones inflamatorias se produce una inducción rápida y pronunciada del B1R en células neuronales, pero también en diferentes células periféricas como fibroblastos, células endoteliales, granulocitos, macrófagos y linfocitos. Por consiguiente, en el curso de reacciones inflamatorias se produce un cambio de una dominancia de B2R a una dominancia de B1R en las células en cuestión. En esta regulación de incremento de B1R participan de forma esencial las citoquinas interleuquina-1 (IL:1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (Passos y colaboradores, J. Immunol. 2004, 172, 1839-1847). Después de una activación con ligandos específicos, las propias células que expresan B1R pueden segregar a continuación citoquinas inflamatorias como IL-6 e IL-8 (Hayashi y colaboradores, Eur. Respir. J. 2000, 16, 452-458). Esto conduce a una inmigración de otras células inflamatorias, por ejemplo granulocitos neutrófilos (Pesquero y colaboradores, PNAS 2000, 97, 8140-8145). A través de estos mecanismos, el sistema bradiquinina-B1R puede contribuir a una cronificación de enfermedades. Esto ha sido demostrado por numerosas investigaciones de experimentación animal (resúmenes en Leeb-Lundberg y colaboradores, Pharmacol Rev. 2005, 57, 27-77 y Pesquero y colaboradores, Biol. Chem. 2006, 387, 119-126). En los humanos también se observa un incremento de la expresión del B1R, por ejemplo en enterocitos y macrófagos en tejido afectado de pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias (Stadnicki y colaboradores, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2005, 289, G361-366) o en linfocitos T de pacientes con esclerosis múltiples (Prat 1999), o una activación del sistema bradiquinina-B2R-B1R en el curso de infecciones por *Staphylococcus aureus* (Bengtson y colaboradores, Blood 2006, 108, 2055-2063). Las infecciones por *Staphylococcus aureus* son responsables de cuadros clínicos que van desde infecciones superficiales de la piel hasta el shock séptico.

Sobre la base de las relaciones fisiopatológicas arriba descritas, la utilización de antagonistas de B1R tiene un gran potencial terapéutico en caso de enfermedades inflamatorias agudas y en particular crónicas. Éstas incluyen enfermedades de las vías respiratorias (asma bronquial, alergias, COPD/enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis cística, etc.), enfermedades intestinales inflamatorias (colitis ulcerosa, CD/enfermedad de Crohn, etc.), enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple, neurodegeneración, etc.), inflamaciones de la piel (dermatitis atópica, psoriasis, infecciones bacterianas, etc.) y mucosas (M. Behcet, pelvis, prostatitis, etc.), enfermedades reumáticas (artritis reumática, osteoartritis, etc.), shock séptico y síndrome de reperusión (tras infarto de miocardio, ataque de apoplejía).

Además, el sistema bradiquinina (receptor) también interviene en la regulación de la angiogénesis (potencial como inhibidor de la angiogénesis en caso de cáncer y de la degeneración macular en el ojo) y los ratones *knockout* B1R están protegidos frente a la inducción de sobrepeso por una alimentación especialmente rica en grasas (Pesquero y colaboradores, Biol. Chem. 2006, 387, 119-126). Por consiguiente, los antagonistas de B1R también son adecuados para el tratamiento de la obesidad.

Los antagonistas de B1R son particularmente adecuados para el tratamiento del dolor, principalmente dolor inflamatorio y dolor neuropático (Calixto y colaboradores, Br. J. Pharmacol 2004, 1-16), en este caso sobre todo neuropatía diabética (Gabra y colaboradores, Biol. Chem. 2006, 387, 127-143).

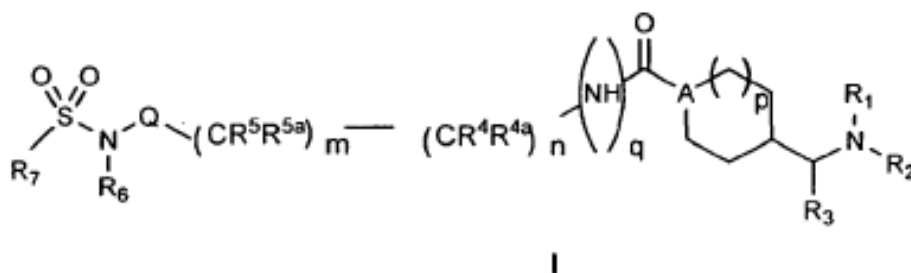
Los compuestos que se unen al receptor de opioides μ son particularmente adecuados para el tratamiento del dolor, pero también para el tratamiento de depresiones, prurito, estados atímicos, diarrea y como ansiolíticos.

El documento WO 2004/092164 describe derivados de amina cíclicos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias moduladas por bradiquinina.

El documento WO 2007/115821 describe la utilización de los compuestos más diversos, entre otros también compuestos de sulfonamida, como inhibidores de DPP-IV.

Un objetivo de la invención consistía en poner a disposición nuevos compuestos que fueran adecuados preferentemente como principios activos farmacológicos en medicamentos, en particular sustancias con efecto analgésico que fueran adecuados para la terapia del dolor, sobre todo también para la terapia de dolor inflamatorio y dolor neuropático.

Por consiguiente, un objeto de la invención consiste en derivados de sulfonamida sustituidos de la fórmula general I



en la que

m representa 0, 1 o 2;

n representa 0, 1 o 2;

p representa 0, 1 o 2;

q representa 0 o 1;

A representa N, CH-NH-, CH-CH₂NH-, CH-CH₂-CH₂-NH o CH-CH₂-CH₂-CH₂-NH, pudiendo los átomos de H individuales también estar sustituidos por C₁₋₅-alquilo;

R¹ y R² significan, independientemente entre sí, H; C₁₋₆-alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo unido a través de una cadena de C₁₋₃-alquilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, no siendo R¹ y R² iguales a H al mismo tiempo;

o los radicales R¹ y R² significan juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁸CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆;

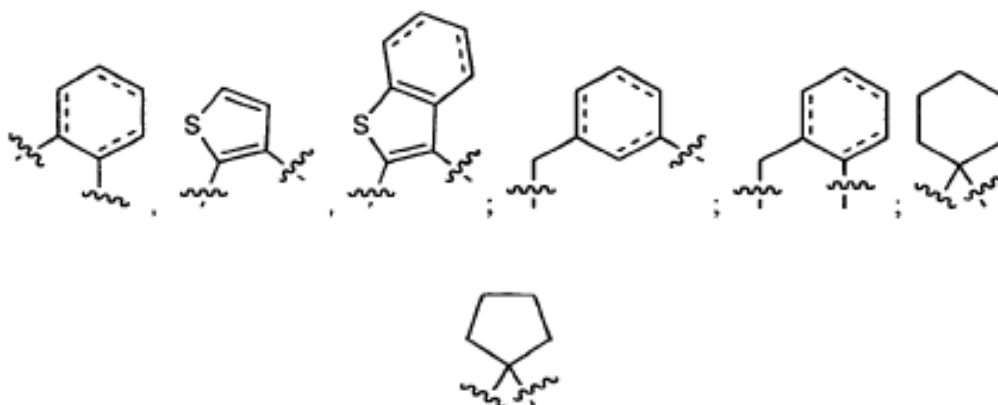
siendo R⁸ igual a H; C₁₋₆-alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de C₁₋₃-alquilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R³ representa C₁₋₈-alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de C₁₋₃-alquilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R⁴ y R^{4a} representan, independientemente entre sí, H; C₁₋₆-alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; F; Cl; arilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo unido a través de una cadena de C₁₋₃-alquilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

R⁵ y R^{5a} representan, independientemente entre sí, H; C₁₋₆-alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; OH, OC₁₋₆-alquilo, F, Cl, fenoxi o benciloxi;

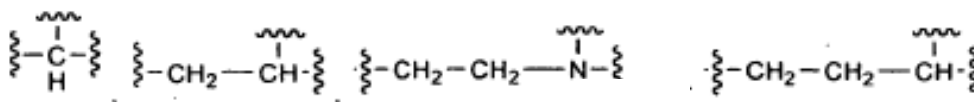
Q representa un enlace simple, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, o



siendo --- igual a un enlace simple o un enlace doble;

R^6 representa H; C_{1-6} -alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; C_{3-8} -cicloalquilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o C_{3-8} -cicloalquilo unido a través de una cadena de C_{1-3} -alquilo;

o R^6 junto con Q, bajo inclusión del nitrógeno adyacente, forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros, que puede estar saturado o insaturado e incluir otro heteroátomo O, S o N en el que puede estar unido por condensación otro anillo de cinco o seis miembros, saturado o insaturado; y, en el caso del cierre de anillo común, Q representa



y el anillo puede estar sustituido en cualquier posición por fenilo, =O, OH, OC_{1-6} -alquilo, F, Cl, CF_3 o C_{1-6} -alquilo;

y R^7 representa arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo unido a través de un grupo C_{1-3} -alquilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

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

Los compuestos presentan afinidad por el receptor de B1 humano. Además, preferentemente presentan afinidad por el receptor de opioides μ .

Cuando A representa $CH-NH-$, $CH-CH_2-NH-$, $CH-CH_2-CH_2-NH-$ o $CH-CH_2-CH_2-CH_2-NH-$ en la fórmula general I, el extremo C-terminal de la cadena siempre está integrado en el anillo y el extremo N-terminal de la cadena está unido con el grupo carbonilo.

En el sentido de esta invención, las expresiones " C_{1-3} -alquilo", " C_{1-6} -alquilo" y " C_{1-8} -alquilo" incluyen radicales hidrocarburo saturados acíclicos, que pueden ser de cadena ramificada o lineal y pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos, con 1 a 3 átomos de C, 1 a 6 átomos de C o 1 a 8 átomos de C, respectivamente, es decir, C_{1-3} -alcanilos, C_{1-6} -alcanilos o C_{1-8} -alcanilos, respectivamente. Los alquenos presentan al menos un enlace doble C-C y los alquinos al menos un enlace triple C-C. Ventajosamente, el alquilo se selecciona entre el grupo que incluye metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, hexilo, heptilo, octilo. El metilo, el etilo y el n-propilo son especialmente ventajosos.

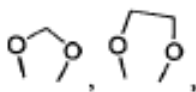
En el sentido de esta invención, la expresión "arilo" significa hidrocarburos aromáticos, entre otros fenilos y naftilos. Los radicales arilo también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos. Cada radical arilo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido, pudiendo los sustituyentes de arilo ser iguales o diferentes y encontrarse en cualquiera de las posiciones posibles del arilo. Ventajosamente, el arilo se selecciona entre el grupo que incluye fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. El radical fenilo es especialmente ventajoso.

La expresión "heteroarilo" representa un radical aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos 1 y en caso dado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en el que los heteroátomos son iguales o diferentes y el heterociclo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido. En el caso de la sustitución en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y se pueden encontrar en cualquiera de las posiciones posibles del heteroarilo. El heterociclo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico. Los heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el radical heteroarilo se selecciona entre el grupo que incluye pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalacinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo u oxadiazolilo, pudiendo tener lugar la unión con los compuestos de la estructura general I a través de cualquiera de los miembros posibles del anillo del radical heteroarilo. Los radicales tienilo, furilo, benzotiadiazolilo, oxadiazolilo y piridilo son especialmente preferentes.

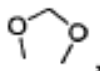
Para los fines de la presente invención, la expresión "arilo o heteroarilo unido a través de C_{1-3} -alquilo" significa que el C_{1-3} -alquilo y el arilo o heteroarilo tienen los significados arriba definidos y que el radical arilo o heteroarilo está unido con el compuesto de la estructura general I a través de un grupo C_{1-3} -alquilo. En el sentido de la presente invención son especialmente preferentes el fenilo, el bencilo y el fenetilo.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido" en relación con "alquilo" y "cicloalquilo" se entiende la sustitución de un radical hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquilo-OH, C₁₋₆-alquilo, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquilo-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-bencilo, O-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo-OH, =O, O-bencilo, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, fenilo o bencilo, debiendo entenderse por "radicales sustituidos de forma múltiple" aquellos radicales que están sustituidos varias veces, por ejemplo dos o tres veces, en átomos diferentes o iguales, por ejemplo tres veces en el mismo átomo C, como en el caso del CF₃ o -CH₂CF₃, o en lugares diferentes, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes. Los radicales preferentes en relación con "alquilo" y "cicloalquilo" son F, Cl, -CN, NH₂, OCH₃, OH, CO₂-CH₃, CO₂-C₂H₅, =O y SCH₃.

En el sentido de esta invención, por "sustituido de forma simple o múltiple" en relación con "arilo" y "heteroarilo" se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquilo-OH, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquilo-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquilo-OH, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CH₂SO₂-fenilo, CO₂-C₁₋₆-alquilo, OCF₃, CF₃



C₁₋₆-alquilo, fenilo, piridilo, tienilo o furilo; en un átomo o en caso dado en átomos diferentes, pudiendo un sustituyente estar sustituido a su vez en caso dado. La sustitución múltiple tiene lugar con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes. En este contexto, los sustituyentes preferentes para "arilo" son -F, -Cl, *terc.*-butilo, CF₃, OCF₃,



CH₃ u OCH₃.

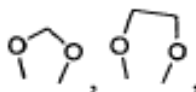
En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente compatible" se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos. El clorhidrato es especialmente preferente. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles se mencionan: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido amigdalico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ⁶-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebacico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetil-benzoico, ácido α-lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y ácido aspártico. El ácido cítrico y el ácido clorhídrico son especialmente preferentes.

Por el concepto "(CH₂)₃₋₆" o "(CH₂)₄₋₅" se ha de entender -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, respectivamente.

Son preferentes los derivados de amida de la fórmula general I en los que los radicales o grupos R¹-R⁸, R^H, R^J, A, Z y Q, y m, n, p y q tienen el significado arriba indicado,

significando "sustituido por alquilo" y "sustituido por cicloalquilo" la sustitución de uno o más radicales hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquilo-OH, C₁₋₆-alquilo, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquilo-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-bencilo, O-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo-OH, =O, O-bencilo, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo, fenilo o bencilo,

y significando "sustituido por arilo" y "sustituido por heteroarilo" la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquilo-OH, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquilo-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquilo-OH, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CH₂SO₂-fenilo, CO₂-C₁₋₆-alquilo, OCF₃, CF₃,



C₁₋₆-alquilo, fenilo, piridilo, tienilo o furilo,

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

Los radicales y grupos o sustituyentes descritos más abajo como preferentes se pueden combinar en los compuestos según la invención con el significado más amplio de los demás radicales, pero también con significados preferentes de otros radicales y grupos o sustituyentes.

- 5 En el sentido de esta invención son preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que A representa CH-NH-, CH-CH₂-NH-, CH-CH₂-CH₂-NH o CH-CH₂-CH₂-CH₂-NH, pudiendo los átomos de H individuales también estar sustituidos por C₁₋₅-alquilo.

Preferentemente, p es igual a 1.

Son preferentes los compuestos en los que q es igual a 0.

- 10 También son preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que R¹ y R² significan, independientemente entre sí, H; CH₃; C₂H₅; o fenilo unido a través de una cadena de C₁₋₃-alquilo, no siendo R¹ y R² iguales a H al mismo tiempo,

o los radicales R¹ y R² significan juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁸CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₅.

Son especialmente preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que R¹ y R² significan, independientemente entre sí, H o CH₃, en particular CH₃.

- 15 En el sentido de esta invención también son preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que R³ representa arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo unido a través de una cadena de C₁₋₃-alquilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

Son especialmente preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que R³ representa 2-tienilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, fenetilo, fenilo o bencilo.

- 20 También son preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que R⁴ y R^{4a} representan H.

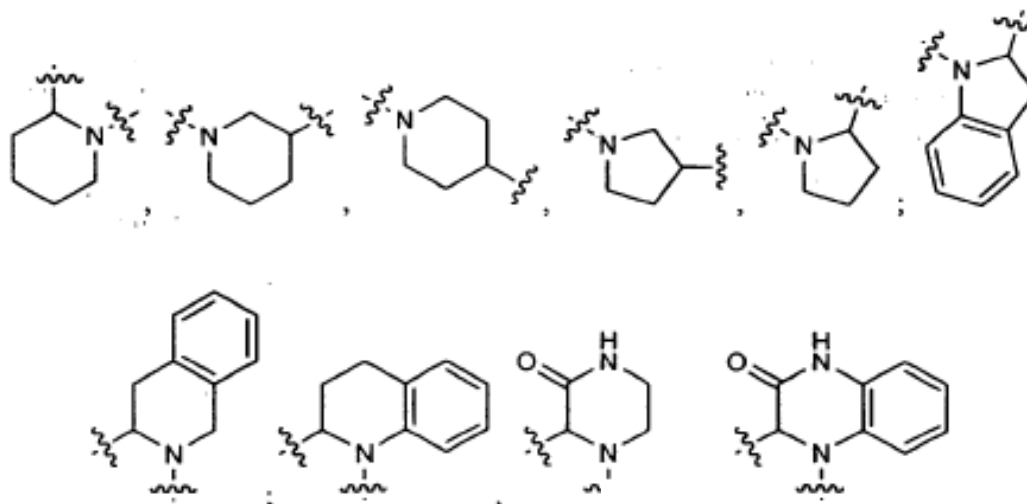
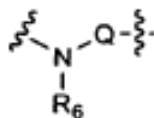
Además son preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que R⁵ y R^{5a} representan H.

También son preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que R⁶ representa metilo, etilo o bencilo y Q representa un enlace simple, significando R⁶ principalmente metilo.

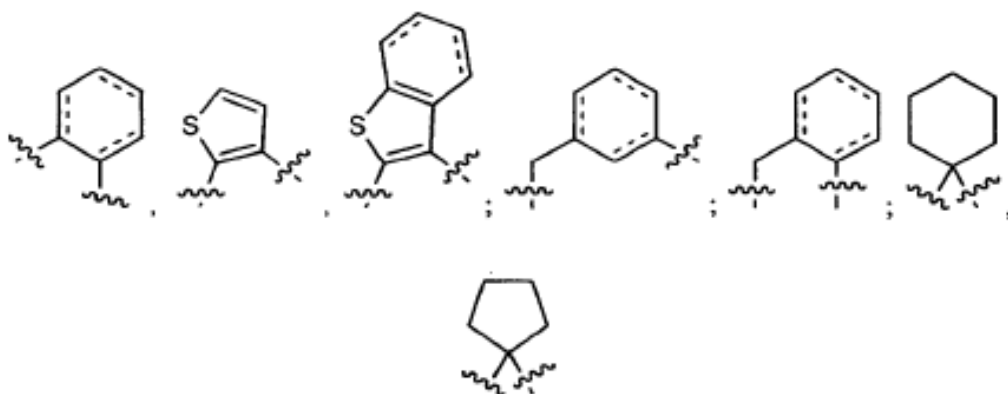
Además son preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que

25

representa



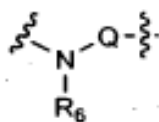
También son preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que Q significa



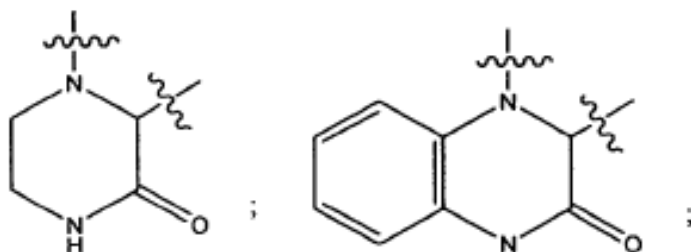
También son preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que R^7 representa fenilo o naftilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, en particular fenilo.

5 Son especialmente preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que R^7 representa 2,4-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-dimetil-4-metoxifenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,5-dimetil-4-clorofenilo o naftilo.

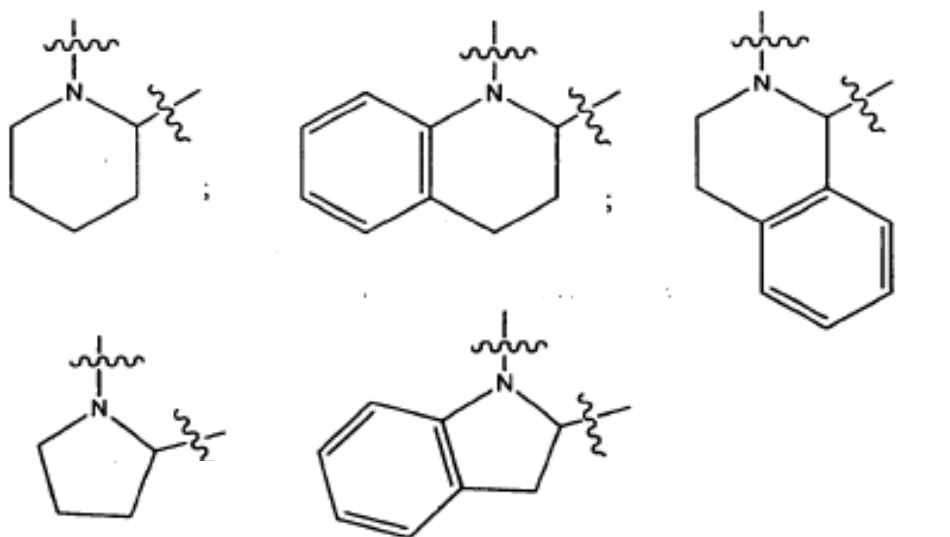
También son preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que el grupo



de la fórmula general I representa



10



m representa 0, 1 o 2;

n representa 0;

q representa 0; y

R^5 y R^{5a} representan H;

o

Q representa un enlace simple;

m representa 0, 1 o 2;

n representa 1 o 2;

q representa 0 o 1;

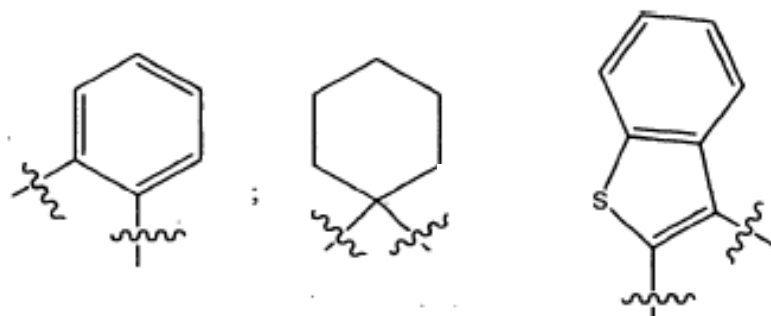
R^4 y R^{4a} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o arilo;

R^5 y R^{5a} representan H; y

R^6 representa H o C_{1-6} -alquilo;

o

Q representa



m representa 0 o 1, preferentemente 0;

n y q representan 0;

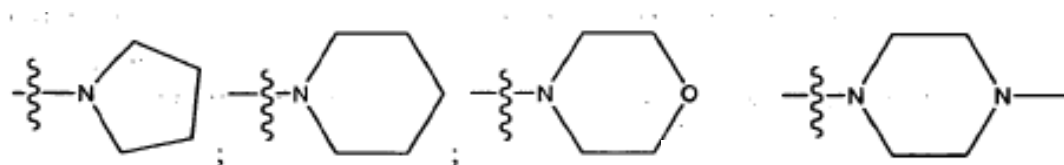
R^5 y R^{5a} representan H; y

R^6 representa H o C_{1-6} -alquilo.

También son preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que, en la fórmula general I

A representa N, NH-CH NH-CH₂-CO o NH-CH₂-CH₂-CH, pudiendo los átomos de H individuales también estar sustituidos por C_{1-5} -alquilo;

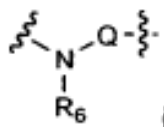
R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, C_{1-6} -alquilo, en particular metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec.-butilo, iso-butilo y t-butilo, o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo seleccionado entre



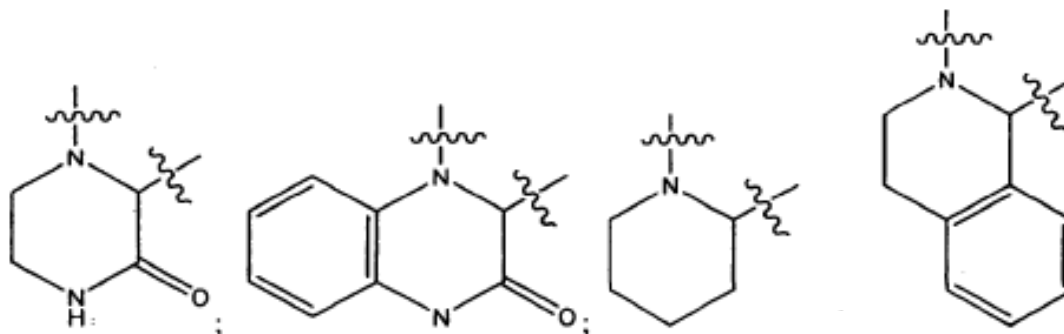
y

R^3 representa arilo, en particular fenilo o furanilo, que puede estar unido a través de un grupo C_{1-3} -alquilo, y en cada caso el arilo no está sustituido o está sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, por sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en metilo, etilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, F, CN, CF₃, OCF₃ y OH.

Además son preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos, en los que el grupo



en la fórmula general I representa



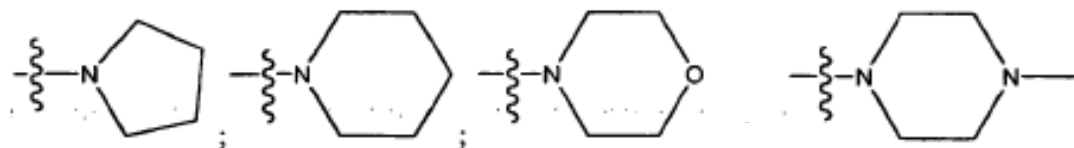
m representa 1 o 2, en particular 1;

n y q representan 0;

R⁵ y R^{5a} representan H;

A representa N, NH-CH o NH-CH₂-CH, en particular N o NH-CH;

R¹ y R² representan, independientemente entre sí, C₁₋₆-alquilo, en particular metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo y t-butilo, o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo seleccionado entre



y

R³ representa fenilo, que puede estar unido a través de un grupo C₁₋₃-alquilo, y en cada caso el fenilo no está sustituido o está sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, por sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en metilo, etilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, F, CN, CF₃, OCF₃ y OH, en particular metilo, metoxi, F, Cl, Br, CN, CF₃ y OH.

Son totalmente preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos pertenecientes al grupo consistente en

(1) N-(3-{3-[4-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexil]ureido}propil)-4-metoxi-2,3,6,N-tetrametilbencenosulfonamida

(2) N-(3-(3-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)ureido)propil)-4-metoxi-N,2,3,6-tetrametilbencenosulfonamida

(3) 4-metoxi-N,2,3,6-tetrametil-N-(3-(3-(4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil) ciclohexil)ureido)propil)bencenosulfonamida

(4) {3-[(4-metoxi-2,3,6-trimetil-bencenosulfonil)-metil-amino]-propil}-amida de ácido 4-(dimetilamino-fenil-metil)-piperidin-1-carboxílico

(5) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-[metil-(2,4,6-tricloro-bencenosulfonil)-amino]-pentanocarboxílico

(6) [4-(fenilpiperidin-1-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-[metil-(2,4,6-tricloro-bencenosulfonil)-amino]-pentanocarboxílico

(7) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 5-[metil-(2,4,6-tricloro-bencenosulfonil)-amino]-pentanocarboxílico

- (8) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-[1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-piperidin-2-il]-acetamida
- (9) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- 5 (10) 2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida
- (11) 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-[4-(dimetilamino-fenilmetil)-ciclohexil]-benzamida
- (12) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxílico
- 10 (13) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-acetamida
- (14) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-acetamida
- (15) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-acetamida
- 15 (16) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- (17) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-acetamida
- 20 (18) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexilmetil]-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- (19) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- (20) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- 25 (21) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- (22) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- 30 (23) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- (24) N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- (25) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- 35 (26) 2-(2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-(4-((dimetilamino)(3-fluorofenil)metil)ciclohexil)acetamida
- (27) 2-(2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-(4-((dimetilamino)(4-fluorofenil)metil)ciclohexil)acetamida
- 40 (28) 2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-acetamida
- (29) 2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (30) 2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- 45 (31) 2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-acetamida

- (32) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- (33) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- 5 (34) 2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-acetamida
- (35) 2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-acetamida
- (36) 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexil}-benzamida
- 10 (37) 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexil}-benzamida
- (38) 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-[4-(dimetilamino-fenilmetil)-ciclohexilmetil]-benzamida
- (39) 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)-ciclohexilmetil]-benzamida
- (40) 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexilmetil}-benzamida
- 15 (41) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-benzamida
- (42) 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
- (43) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metilamino]-benzamida
- 20 (44) 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
- (45) 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
- (46) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxílico
- 25 (47) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxílico
- (48) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxílico
- 30 (49) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxílico
- (50) N-(2-(4-((4-clorofenil)(dimetilamino)metil)ciclohexil)etil)-2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxamida
- 35 (51) 2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-N-(2-(4-((dimetilamino)(3-fluorofenil)metil)ciclohexil)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxamida
- (52) 2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-N-(2-(4-((dimetilamino)(4-fluorofenil)metil)ciclohexil)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxamida
- (53) 2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-N-(2-(4-((dimetilamino)(tiofen-2-il)metil)ciclohexil)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxamida
- 40 (54) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-2-il]-N-[4-(morfolin-4-il-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida
- (55) 2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(morfolin-4-il-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- 45 (56) 2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida

- (57) 2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-pirrolidin-1-il-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (58) 2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(fenil-pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- 5 (59) 2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-piperidin-1-il-propil)-ciclohexil]-acetamida
- (60) 2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexil]-acetamida
- 10 (61) 2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)-fenil-metil]-ciclohexil}-acetamida
- (62) 4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-{2-[4-(morfolin-4-il-fenil-metil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-piperazin-2-ona
- (63) 4-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-(2-(2-(1-morfolino-2-feniletil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-2-ona
- (64) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-N-[4-(morfolin-4-il-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- 15 (65) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenilpropil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (66) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-pirrolidin-1-il-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- 20 (67) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-N-[4-(fenil-pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (68) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-piperidin-1-il-propil)-ciclohexil]-acetamida
- (69) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenilpropil)-ciclohexil]-acetamida
- 25 (70) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-N-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-metil]-ciclohexil}-acetamida
- (71) 4-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-{2-[4-(morfolin-4-il-fenil-metil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona
- 30 (72) 4-(3,4-diclorofenilsulfonil)-3-(2-(4-(1-morfolino-2-feniletil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona
- (73) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-N-[4-(morfolin-4-il-fenilmetil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (74) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- 35 (75) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-pirrolidin-1-il-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (76) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-N-[4-(fenil-pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (77) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-N-(4-(3-fenil-1-(piperidin-1-il)propil)ciclohexil)acetamida
- (78) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-N-(4-(1-morfolino-3-fenilpropil)ciclohexil)acetamida
- 40 (79) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-N-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-metil]-ciclohexil}-acetamida
- (80) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-1-[4-(morfolin-4-il-fenilmetil)-piperidin-1-il]-etanona
- (81) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-1-(4-(1-morfolino-2-feniletil)piperidin-1-il)etanona
- (82) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(morfolin-4-il-fenilmetil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- 45 (83) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida

- (84) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-pirrolidin-1-il-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (85) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(fenil-pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (86) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-piperidin-1-il-propil)-ciclohexil]-acetamida
- 5 (87) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexil]-acetamida
- (88) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-metil]-ciclohexil}-acetamida
- (89) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-1-[4-(morfolin-4-il-fenilmetil)-piperidin-1-il]-etanona
- (90) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)-1-(4-(1-morfolino-2-feniletil)piperidin-1-il)etanona
- 10 (91) 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil) indolin-2-carboxamida
- (92) 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(4-((dimetilamino)(3-fluorofenil)metil) ciclohexil)indolin-2-carboxamida
- (93) 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(4-(1-(dimetilamino)-3-fenilpropil) ciclohexil)indolin-2-carboxamida
- (94) 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(4-((dimetilamino)(4-fluorofenil)metil) ciclohexil)indolin-2-carboxamida
- (95) 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil) metil)indolin-2-carboxamida
- 15 (96) 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(4-(1-(dimetilamino)-3-fenilpropil) ciclohexil)metil)indolin-2-carboxamida
- (97) 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(2-(4-(1-(dimetilamino)-3-fenilpropil) ciclohexil)etil)indolin-2-carboxamida
- (98) 2-(2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)fenil)-N-(2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)etil)acetamida
- (99) 2-(2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)fenil)-N-(2-(4-(1-(dimetilamino)-3-fenilpropil)ciclohexil)etil)acetamida
- 20 (100) N-(2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)etil)-1-(4-metoxi-N-metilfenilsulfonamido)ciclohexancarboxamida
- (101) 2-(1-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxopiperazin-2-il)-N-(4-(morfolino(fenil)metil)ciclohexil)acetamida
- (102) 2-(1-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxopiperazin-2-il)-N-(4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)ciclohexil)acetamida
- 25 (103) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidroquinoxalin-2-il)-N-(4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)ciclohexil)acetamida
- (104) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-N-(4-(morfolino(fenil)metil) ciclohexil)acetamida
- (105) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-N-(4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)ciclohexil)acetamida
- (106) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)-N-(4-(morfolino(fenil)metil) ciclohexil)acetamida
- (107) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)-N-(4-(fenil(pirrolidin-1-il) metil)ciclohexil)acetamida
- 30 (108) 1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metil)piperidin-1-il)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)etanona
- (109) 1-(4-((4-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)etanona
- (110) N-(3-(4-((3-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)naftalin-2-sulfonamida
- 35 (111) 1-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-feniletil)piperidin-1-il)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)etanona
- (112) 1-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fenilpropil)piperidin-1-il)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)etanona
- (113) N-(3-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fenilpropil)piperidin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)naftaleno-2-sulfonamida
- 40 (114) N-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metil)piperidin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)naftalin-2-sulfonamida

(115) 1-(4-((3-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)etanona

(116) N-(3-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-feniletil)piperidin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)naftalin-2-sulfonamida

(117) N-(3-(4-((4-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)naftalen-2-sulfonamida

(118) 3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-1-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-feniletil)piperidin-1-il)propan-1-ona

(119) 3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-1-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fenilpropil)piperidin-1-il)propan-1-ona

(120) 3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-1-(4-((3-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona

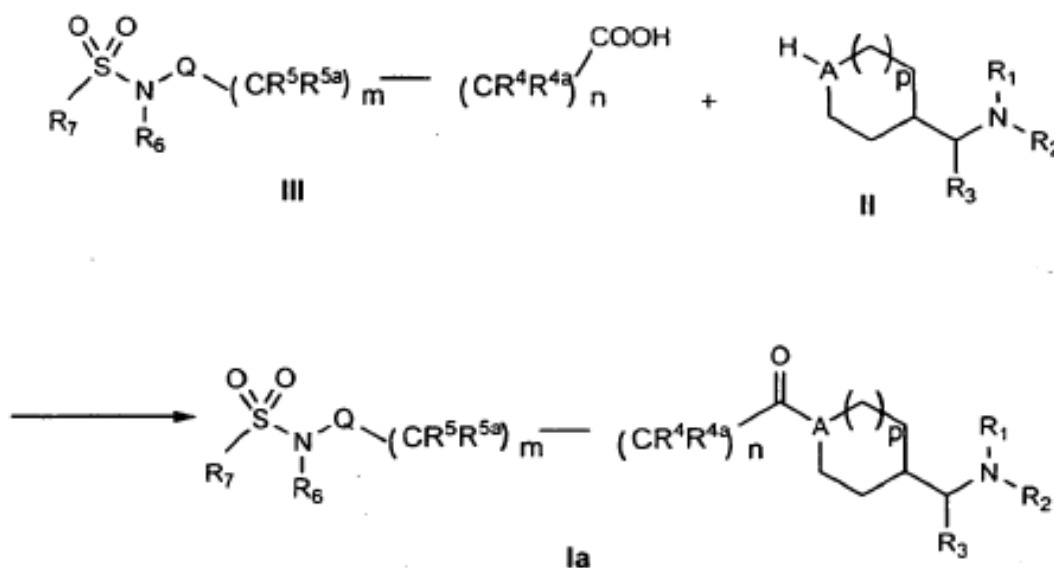
(121) 3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-1-(4-((4-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona

(122) 3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona

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

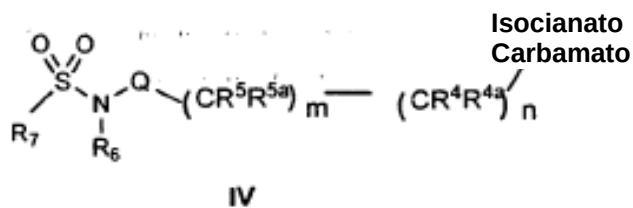
Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para preparar un derivado de sulfonamida sustituido según la invención.

Para preparar los compuestos de la fórmula general **Ia** en la que q significa 0, se someten a reacción aminas de la fórmula general **II** con ácidos de la fórmula general **III** bajo adición de un reactivo de acoplamiento.



En este proceso, los ácidos carboxílicos **III** se someten a reacción en una formación de amida utilizando aminas primarias o secundarias de la fórmula general **II** en presencia de medios deshidratantes como sulfato de sodio o de magnesio, óxido de fósforo o reactivos como por ejemplo CDI, DCC (en caso dado unido a polímero), TBTU, EDCI, PyBOP o PFPTA, también en presencia de HOAt o HOBt y una base orgánica, por ejemplo DIPEA o piridina, en un disolvente orgánico como THF, diclorometano, éter dietílico, dioxano, DMF o acetonitrilo, para obtener los productos de la fórmula general **I**.

Para preparar los compuestos de la fórmula general **Ia** en la que q significa 1, se someten a reacción aminas de la fórmula general **II** con isocianatos o carbamatos de la fórmula **IV**.



En este proceso se someten a reacción carbamatos con aminas de la fórmula general II en un disolvente orgánico, por ejemplo 1,4-dioxano, para obtener compuestos de la fórmula general Ib. Alternativamente, las aminas de la fórmula general II se someten a reacción en un disolvente orgánico con isocianatos de la fórmula general IV, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base seleccionada entre el grupo consistente en trietilamina, 4,4-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, para obtener los compuestos de la fórmula general Ib, y en caso dado estos compuestos se purifican y/o se aíslan.

Los componentes amínicos de la fórmula general II utilizados se pueden preparar por ejemplo mediante el procedimiento mostrado más abajo. Con el procedimiento designado en adelante como procedimiento A se puede preparar componentes amínicos en los que, en el componente de la fórmula general II, A representa CHNH₂ o (CH₂)_nNH₂.



El acetal **A** se puede reducir en una reacción de reducción con un medio reductor, por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de sodio-aluminio o complejo de borano-THF en éter dietílico, diclorometano, THF, hexano, tolueno o una mezcla de los disolventes mencionados, a una temperatura de -95 °C a -20°C, para obtener el aldehído **B**.

El aldehído **B** se puede someter a reacción mediante la adición de una amina y una fuente de cianuro para obtener el nitrilo **C**. La reacción puede tener lugar en una o dos etapas. En la variante en dos etapas primero se forma y se aísla un alcohol nitrílico. La formación del alcohol nitrílico se puede llevar a cabo mediante la reacción del aldehído **B** con HCN, KCN o NaCN. Algunos disolventes adecuados son: agua, metanol, etanol, THF, piperidina, éter dietílico o una mezcla de estos disolventes. Típicamente, cuando se utilizan NaCN y KCN, el cianuro necesario se libera mediante la adición de, por ejemplo, bisulfito de sodio, ácido sulfúrico, ácido acético o ácido clorhídrico. Como fuente de nitrilo también es adecuado por ejemplo el cianuro de trimetilsililo. En este contexto, la liberación del cianuro puede tener lugar por ejemplo mediante trifluoruro de boro-eterato, InF_3 o HCl. En este caso los disolventes típicos son agua o tolueno. Otra fuente de cianuro adecuada consiste por ejemplo en (ciano-C)dietilaluminio. Como disolvente se puede utilizar THF, tolueno o una mezcla de estos dos disolventes.

En todas las variantes, la temperatura de reacción puede oscilar entre -78 °C y +25 °C. Como disolventes para la reacción del alcohol nitrílico con la amina son particularmente adecuados los alcoholes como metanol o etanol. La temperatura de reacción puede oscilar entre 0 °C y +25 °C. En la variante de una sola etapa, el alcohol nitrílico primario se forma *in situ* y se somete a reacción con la amina. En una variante del procedimiento de reacción, el aldehído **B** se somete a una reacción de formación de amina con una amina y 1H-benzotriazol para obtener el benzotriazol-aminal **CA**. El benzotriazol-aminal puede estar presente en equilibrio tanto en la forma 1H como en la forma 2H.

Como disolventes son adecuados el benceno, el tolueno, el éter dietílico o el THF. Eventualmente es necesario utilizar un separador de agua según Dean-Stark, un tamiz molecular u otros medios deshidratantes. El tiempo de reacción oscila normalmente entre 1 y 20 horas a una temperatura de reacción de +20 °C a +110 °C. Tanto el nitrilo **C** como el benzotriazolaminal **CA** se pueden someter a reacción con organilos metálicos, como organilos de magnesio, zinc o litio, en disolventes orgánicos, por ejemplo éter dietílico, dioxano o tetrahidrofurano, para obtener los aminoacetales **D**.

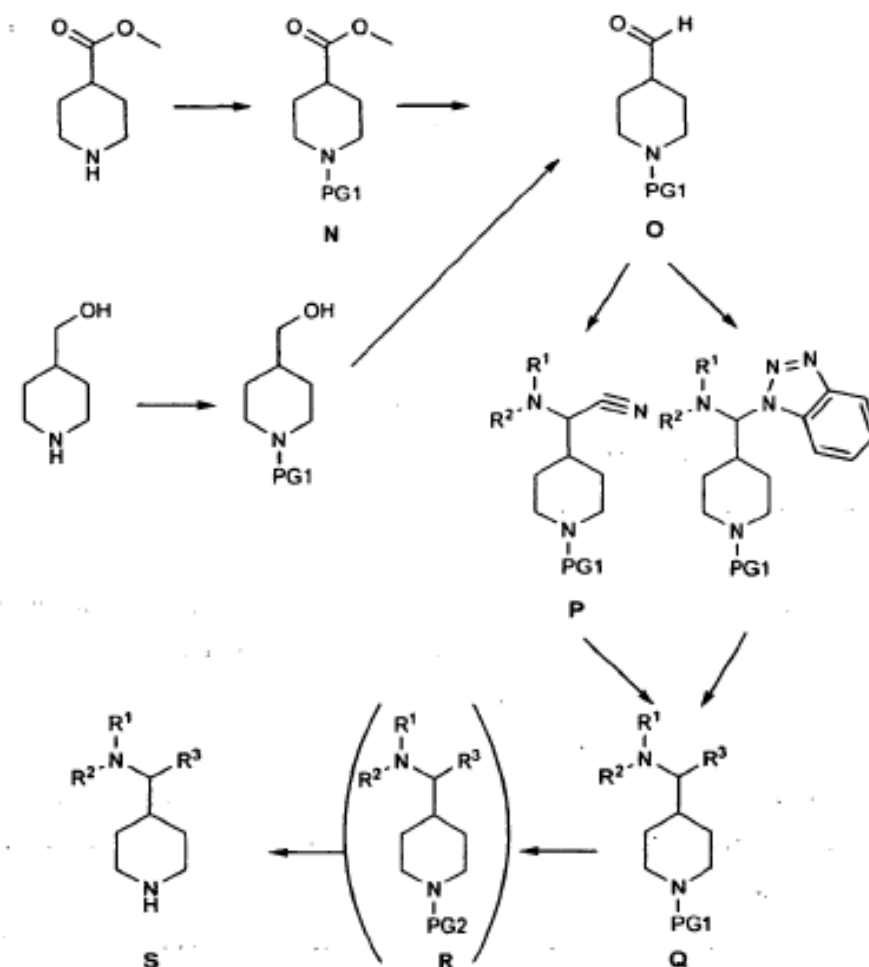
Las aminocetonas **E** se obtienen en una reacción de desdoblamiento de acetal bajo condiciones ácidas. Como ácidos son adecuados tanto ácidos de Brønstedt inorgánicos o ácidos de Lewis, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, cloruro de amonio o bisulfato, o AlI_3 , como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético o ácido cítrico. La reacción se puede llevar a cabo en diferentes disolventes, como tolueno, THF, cloroformo, DCM, xileno, acetonitrilo, agua, dioxano, acetona, éter dietílico o acetato de etilo, a temperaturas entre -10 °C y temperatura ambiente. El aldehído **H** se obtiene a partir de la aminocetona **E** en una reacción de Wittig utilizando fosforilidas y una base fuerte, por ejemplo terc.-butilato de potasio n-butil-litio, s-butil-litio, fenil-litio, litio-diisopropilamida o litio-hexametildisilazida en disolventes orgánicos, como THF, éter dietílico, ciclohexano, tolueno o una mezcla de los disolventes a una temperatura de -78 °C y +30 °C, después de un procesamiento ácido de la mezcla de reacción.

Para la síntesis del aldehído **K** se repite la reacción de Wittig bajo las mismas condiciones con el aldehído **H** como compuesto de partida. Para la síntesis de componentes en los que A representa $(\text{CH}_2)_n \text{NH}_2$ con $n > 1$ se repite el paso n veces.

La cetona **E** se somete a una reacción de formación de oximas con clorhidrato, sulfato o acetato de hidroxilamina en un disolvente orgánico, por ejemplo etanol, metanol, 2-propanol, 2-metil-propan-2-ol o acetonitrilo, bajo adición de una base orgánica, como por ejemplo piridina, acetato de sodio, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina o t-butilato de potasio, o una solución acuosa de una base inorgánica, como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o intercambiador de iones básico Amberlyst, para obtener las oximas **F**.

Los aldehídos **H** y **K** también se pueden someter a reacción bajo las mismas condiciones para obtener las oximas **I** y **L**, respectivamente. Las aminas **G** se pueden obtener mediante una reacción de reducción de las oximas **F** con un agente reductor, como por ejemplo LiAlH_4 , sodio, zinc, dimetilsulfuro de borano, borohidruro de sodio / cloruro de níquel (II)-hexahidrato, en etanol, metanol, ácido acético glacial, THF, éter dietílico o dioxano, o mediante hidrogenación catalítica con paladio u óxido de platino como catalizador heterogéneo bajo adición de HCl en un alcohol, como metanol o etanol. A partir de las oximas **I** y **L** se pueden preparar bajo las mismas condiciones las aminas **J** y **M**, respectivamente.

Los componentes amínicos de la fórmula general **II** en los que A significa NH se pueden preparar mediante el siguiente procedimiento:



PG = Grupo protector

Un éster metílico de ácido isonipecotínico o un piperidin-4-ilmetanol se somete a reacción de alquilación. Como reactivos de alquilación son particularmente adecuados los halogenuros de p-metoxibencilo. La transformación se puede llevar a cabo mediante la reacción de cloruro o bromuro de p-metoxibencilo en THF, benceno, tolueno, dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, etanol o acetona utilizando una base, como por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potasio o carbonato de sodio, a una temperatura de +20 °C a +80 °C durante 1-72 horas.

Alternativamente, como grupo protector también se puede incorporar un grupo BOC mediante reacción con dicarbonato de di-terc.-butilo en un disolvente orgánico como THF, diclorometano, metanol, dioxano, DMF o éter dietílico, eventualmente utilizando una base inorgánica, como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o hidróxido de sodio, o una base orgánica, como trietilamina, diisopropiletilamina o n-butil-litio, a una temperatura entre -78 °C y temperatura ambiente.

Los pasos de síntesis para la reducción del éster **N** para obtener el aldehído **O**, la reacción del aldehído **O** para obtener el aminonitrilo **P** y la reacción con un organilo metálico para obtener la amina protegida **Q** tienen lugar de forma análoga a los pasos de síntesis descritos para los compuestos **A** → **B** → **C** → **D**.

El piperidin-4-ilmetanol protegido se puede transformar en el aldehído **O** utilizando reactivos, como PCC, peryodinano, IBX, TPAP, NMO, MnO₂ o cloruro de oxalilo, en caso dado también en presencia de tamiz molecular o una base, como trietilamina, en un disolvente orgánico, como diclorometano, DMSO, metanol, etanol, éter dietílico, THF, DMF, DME, a una temperatura entre -78 °C y la temperatura de reflujo del disolvente orgánico correspondiente.

Una vía alternativa para la transformación de los compuestos **Q** en el compuesto **R** tiene lugar de forma análoga a los pasos de síntesis descritos para los compuestos **B** → **CA** → **D**.

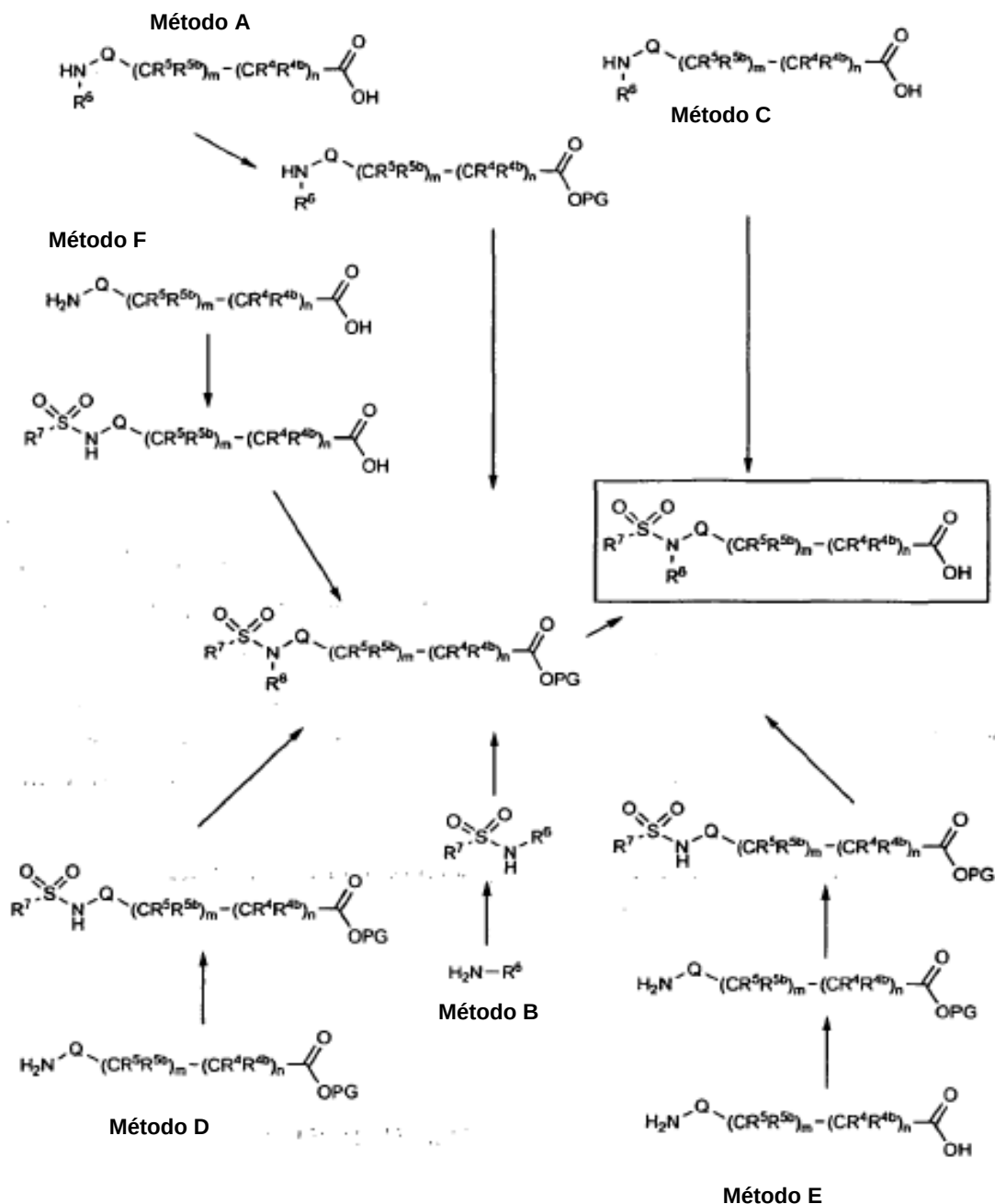
La desbencilación de los compuestos **Q** para obtener el derivado de piperidina **S** puede tener lugar directamente con nitrato de cerio-amonio en acetonitrilo a temperatura ambiente durante 0,5-2 horas, o indirectamente mediante la

reacción del compuesto **Q** con éster bencílico de ácido clorofórmico en diclorometano a temperatura ambiente para obtener los compuestos de la fórmula general **R**.

- 5 Para la desprotección de los compuestos **R**, por ejemplo en caso de utilización de grupos protectores de carbamato de bencilo, se conocen diferentes métodos, como la hidrogenación catalítica con Pd o Pd(OH)₂ como catalizador en disolventes como alcoholes, preferentemente metanol o etanol, THF, dioxano, acetato de etilo, DMF o mezclas de dichos disolventes. En caso dado se pueden añadir reactivos auxiliares, como por ejemplo ácido acético, cloruro de ácido acético, HCl, acetato de amonio, formato de amonio, agua, carbonato de potasio, hidróxido de potasio, ciclohexeno o 1,4-ciclohexadieno. También se conoce la desprotección con ayuda de yoduro de trimetilsililo en disolventes orgánicos, como cloroformo, diclorometano o acetonitrilo. También se puede utilizar ácido metilsulfónico
- 10 añadiendo anisol en cloroformo o diclorometano, o también gas HCl en cloroformo o diclorometano, o HBr en ácido acético glacial.

Los grupos protectores BOC se pueden desdoblar mediante reacción con HCl en disolventes orgánicos, como dioxano, metanol, etanol, acetonitrilo o acetato de etilo, o mediante reacción con ácido trifluoroacético o ácido metanosulfónico en diclorometano o THF a una temperatura de 0 °C a 110 °C y durante un tiempo de reacción de 0,5 - 20 horas.

- 15 Los componentes ácidos se pueden obtener mediante diversos métodos.

**Método A**

Los aminoácidos utilizados se esterifican utilizando reactivos deshidratantes, por ejemplo ácidos inorgánicos, como H_2SO_4 u óxidos de fósforo o reactivos orgánicos como cloruro de tionilo, en disolventes orgánicos, como THF, éter dietílico, metanol, etanol o DCM, para obtener los ésteres de aminoácido, y a continuación se someten a una reacción de sulfonilación con cloruros o bromuros o pentafluorofenolatos de sulfonilo $\text{R}_3\text{SO}_2\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{OPFP}$), en caso dado en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, diisopropilamina, trietilamina, piridina, dietilamina o DBU, preferentemente en un disolvente orgánico, por ejemplo acetonitrilo, DCM o THF, para obtener los ésteres de aminoácido sulfonilados. Los ésteres de aminoácido sulfonilados reaccionan en un desdoblamiento de éster utilizando ácidos orgánicos, como ácido trifluoroacético, o ácidos inorgánicos acuosos, como ácido clorhídrico, o utilizando bases inorgánicas acuosas, como hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio en disolventes orgánicos como metanol, dioxano, DCM, THF, éter dietílico o estos disolventes como mezclas, dando como resultado los aminoácidos sulfonilados.

Método B

Las aminas primarias utilizadas se someten primero a una reacción de sulfonilación con cloruros o bromuros o pentafluorofenolatos de sulfonilo R_3SO_2X ($X = Cl, Br, OPFP$), en caso dado en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, dietilamina o DBU, preferentemente en un disolvente orgánico, por ejemplo acetonitrilo, DCM o THF, para obtener las sulfonamidas. Después, en un segundo paso, las sulfonamidas se someten a una reacción de alquilación con halogenoalcanos o alcoholes en disolventes, como acetona, DMF, DCM, THF, hexano, tolueno, metanol o agua, utilizando bases inorgánicas u orgánicas, como carbonato de potasio, n-butil-litio, litio-diisopropilamida, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, metanolato de sodio, diisopropiletilamina y trietilamina, y en caso dado con ayuda de reactivos, como trifenilfosfina, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de dietilo, fosfonato de (cianometileno) trimetilo, a una temperatura entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$, para obtener los ésteres de aminoácido sulfonilados.

Los ésteres de aminoácido sulfonilados reaccionan en un desdoblamiento de éster utilizando ácidos orgánicos, como ácido trifluoroacético, o ácidos inorgánicos acuosos, como ácido clorhídrico, o utilizando bases inorgánicas acuosas, como hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio en disolventes orgánicos como metanol, dioxano, DCM, THF, éter dietílico o estos disolventes como mezclas, dando como resultado los aminoácidos sulfonilados.

Método C

Los aminoácidos utilizados se someten a una reacción de sulfonilación con cloruros o bromuros o pentafluorofenolatos de sulfonilo R_3SO_2X ($X = Cl, Br, OPFP$), en caso dado en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, dietilamina o DBU, preferentemente en un disolvente orgánico, por ejemplo acetonitrilo, DCM o THF, para obtener los aminoácidos sulfonilados.

Método D

Los ésteres de aminoácido utilizados se someten a una reacción de sulfonilación con cloruros o bromuros o pentafluorofenolatos de sulfonilo R_3SO_2X ($X = Cl, Br, OPFP$), en caso dado en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, dietilamina o DBU, preferentemente en un disolvente orgánico, por ejemplo acetonitrilo, diclorometano o tetrahidrofurano, para obtener los ésteres de aminoácido sulfonilados.

Después, en un segundo paso, los ésteres de aminoácido sulfonilados se someten a una reacción de alquilación con halogenoalcanos o alcoholes en disolventes, como acetona, DMF, DCM, THF, hexano, tolueno, metanol o agua, utilizando bases inorgánicas u orgánicas, como carbonato de potasio, n-butil-litio, litio-diisopropilamida, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, metanolato de sodio, diisopropiletilamina y trietilamina, y en caso dado con ayuda de reactivos, como trifenilfosfina, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de dietilo, fosfonato de (cianometileno) trimetilo, a una temperatura entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$, para obtener los ésteres de aminoácido sulfonilados.

Los ésteres de aminoácido sulfonilados reaccionan en un desdoblamiento de éster utilizando ácidos orgánicos, como ácido trifluoroacético, o ácidos inorgánicos acuosos, como ácido clorhídrico, o utilizando bases inorgánicas acuosas, como hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio en disolventes orgánicos como metanol, dioxano, DCM, THF, éter dietílico o estos disolventes como mezclas, dando como resultado los aminoácidos sulfonilados.

Método E

Los aminoácidos utilizados se esterifican utilizando reactivos deshidratantes, por ejemplo ácidos inorgánicos, como H_2SO_4 u óxidos de fósforo o reactivos orgánicos como cloruro de tionilo, en disolventes orgánicos, como THF, éter dietílico, metanol, etanol o DCM, para obtener los ésteres de aminoácido, y a continuación se someten a una reacción de sulfonilación con cloruros o bromuros o pentafluorofenolatos de sulfonilo R_3SO_2X ($X = Cl, Br, OPFP$), en caso dado en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, dietilamina o DBU, preferentemente en un disolvente orgánico, por ejemplo acetonitrilo, DCM o THF, para obtener los ésteres de aminoácido sulfonilados.

Después, los ésteres de aminoácido sulfonilados se someten a una reacción de alquilación con halogenoalcanos o alcoholes en disolventes, como acetona, DMF, DCM, THF, hexano, tolueno, metanol o agua, utilizando bases inorgánicas u orgánicas, como carbonato de potasio, n-butil-litio, litio-diisopropilamida, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, metanolato de sodio, diisopropiletilamina y trietilamina, y en caso dado con ayuda de reactivos, como trifenilfosfina, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de dietilo, fosfonato de (cianometileno) trimetilo, a una temperatura entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$, para obtener los ésteres de aminoácido sulfonilados alquilados.

Los ésteres de aminoácido sulfonilados reaccionan en un desdoblamiento de éster utilizando ácidos orgánicos, como ácido trifluoroacético, o ácidos inorgánicos acuosos, como ácido clorhídrico, o utilizando bases inorgánicas acuosas, como hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de

potasio en disolventes orgánicos como metanol, dioxano, DCM, THF, éter dietílico o estos disolventes como mezclas, dando como resultado los aminoácidos sulfonilados.

Método F

- 5 En primer lugar, los aminoácidos se someten a una reacción de sulfonilación con cloruros o bromuros o pentafluorofenolatos de sulfonilo R_3SO_2X ($X = Cl, Br, OPFP$), en caso dado en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, dietilamina o DBU, preferentemente en un disolvente orgánico, por ejemplo acetonitrilo, DCM o THF, para obtener los aminoácidos sulfonilados.
- 10 Después, los aminoácidos sulfonilados se someten a una reacción de alquilación con halogenoalcanos o alcoholes en disolventes, como acetona, DMF, DCM, THF, hexano, tolueno, metanol o agua, utilizando bases inorgánicas u orgánicas, como carbonato de potasio, n-butil-litio, litio-diisopropilamida, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, metanolato de sodio, diisopropiletilamina y trietilamina, y en caso dado con ayuda de reactivos, como trifenilfosfina, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de dietilo, fosfonato de (cianometileno) trimetilo, a una temperatura entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$, para obtener los ésteres de aminoácido sulfonilados alquilados.
- 15 Los ésteres de aminoácido sulfonilados reaccionan en un desdoblamiento de éster utilizando ácidos orgánicos, como ácido trifluoroacético, o ácidos inorgánicos acuosos, como ácido clorhídrico, o utilizando bases inorgánicas acuosas, como hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio en disolventes orgánicos como metanol, dioxano, diclorometano, THF, éter dietílico o estos disolventes como mezclas, dando como resultado los aminoácidos sulfonilados.
- 20 Si, después de su preparación, los compuestos de sulfonamida sustituidos según la invención se obtienen en forma de una mezcla de sus estereoisómeros, preferentemente en forma de sus racematos u otras mezclas de sus diferentes enantiómeros y/o diastereoisómeros, éstos se pueden separar y en caso dado aislar mediante procedimientos usuales conocidos por los especialistas. Como ejemplos se mencionan: procedimientos de separación cromatográficos, en particular procedimientos de cromatografía de líquidos bajo presión normal o presión elevada, preferentemente procedimientos MPLC y HPLC, y procedimientos de cristalización fraccionada. En este contexto se pueden separar entre sí principalmente enantiómeros individuales, por ejemplo de sales diastereoisoméricas formadas mediante HPLC en fase quiral o mediante cristalización con ácidos quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-alcanforsulfónico.
- 30 Se ha demostrado que las sustancias según la invención son antagonistas del receptor de B1. Por consiguiente, los compuestos son adecuados para el tratamiento del dolor agudo, visceral, crónico o neuropático y el dolor inflamatorio, pero también para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, diabetes, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedades neurológicas, inflamaciones de la piel, enfermedades reumáticas, shock séptico, síndrome de reperfusión, obesidad y como inhibidor de la angiogénesis.
- 35 Las sustancias según la invención son adecuadas como principios activos farmacéuticos en medicamentos. Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en medicamentos que contienen al menos un derivado de sulfonamida sustituido según la invención, en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.
- 40 Además de al menos un derivado de sulfonamida sustituido según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados, también materiales de soporte, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes, y se pueden administrar como medicamentos líquidos en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos, como medicamentos semisólidos en forma de granulados, pastillas, píldoras, parches, cápsulas, apósitos o aerosoles. La elección de los adyuvantes, etc. y de las cantidades utilizables de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o los ojos.
- 45 Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y *sprays*. Los derivados de sulfonamida sustituidos según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados utilizables por vía oral o percutánea pueden liberar los derivados de sulfonamida sustituidos según la invención de forma retardada. En principio también se pueden
- 50 añadir a los medicamentos según la invención otros principios activos conocidos por los especialistas.
- La cantidad de principio activo a administrar a los pacientes varía en función del peso del paciente, el tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,005 a 20 mg/kg, preferentemente de 0,05 a 5 mg/kg, de al menos un derivado de sulfonamida según la invención.
- 55 El medicamento puede contener un derivado de sulfonamida sustituido según la invención en forma de enantiómero y/o diastereoisómero puro, en forma de racemato o en forma de una mezcla equimolar o no equimolar de los diastereoisómeros y/o enantiómeros.

Otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de sulfonamida sustituido según la invención para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular de dolor agudo, visceral, crónico o neuropático y dolor inflamatorio.

5 Otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de sulfonamida sustituido según la invención para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

Los derivados de sulfonamida sustituidos de la fórmula general I también son adecuados para el tratamiento de depresiones, incontinencia urinaria, diarrea, prurito, abuso de alcohol y drogas, estados atímicos, migraña, diabetes, enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedades neurológicas, inflamaciones de la piel, enfermedades reumáticas, shock séptico, síndrome de reperfusión, obesidad, como inhibidor de la angiogénesis y como ansiolítico.

10 Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de sulfonamida sustituido de la fórmula general I para producir un medicamento para el tratamiento de depresiones, incontinencia urinaria, diarrea, prurito, abuso de alcohol y drogas, estados atímicos, migraña, diabetes, enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedades neurológicas, inflamaciones de la piel, enfermedades reumáticas, shock séptico, síndrome de reperfusión, obesidad, como inhibidor de la angiogénesis y como ansiolítico.

15 Ejemplos

Los siguientes ejemplos han de ilustrar la invención, pero no limitan la misma.

Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados.

Todas las temperaturas están sin corregir.

20 La indicación "TA" significa temperatura ambiente; "conc.", concentrado; "d", días; "min", minutos; "h", horas; "M" es una indicación de concentración en mol/l; "MeOH", metanol; "THF", tetrahidrofurano; "ac.", acuoso; "sat.", saturado; "sol.", solución; "EtOAc", acetato de etilo; "sol. de NaHCO₃", solución de bicarbonato de sodio; "DCM", diclorometano; "CHCl₃", cloroformo; "DMF", *N,N*-dimetilformamida; "Et₂O", éter dietílico; "Et₃N", trietilamina; "e. vac.", en vacío; "Na₂SO₄", sulfato de sodio; "sol. de NH₄Cl", solución acuosa saturada de cloruro de amonio.

25 Los productos químicos y disolventes utilizados han sido adquiridos comercialmente de los proveedores habituales (Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, etc.) o han sido sintetizados mediante métodos dados a conocer en la literatura.

Como fase estacionaria para la cromatografía en columna se utilizó Kieselgel 60 (0,040 - 0,063 mm) de la firma E. Merck, Darmstadt.

Abreviaturas

30 TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

CDI = 1,1'-carbonildiimidazol

DCC = diciclohexilcarbodiimida

EDCI = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HOAt = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

35 DIPEA = N,N-diisopropilamina

HOBt = 1-hidroxibenzotriazol

EDCI = clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

PiBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio

PFPTFA = pentafluorofeniltrifluoracetilo

40 OPFP = O-pentafluorofenilo

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

AcOH = ácido acético

DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio

EtOH = etanol

HBt = 1H-benzotriazol

KtOBu = *terc.*-butilato de potasio

LAH = hidruro de litio-aluminio

PG = grupo protector

TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

p-TosOH = ácido p-toluenosulfónico

Los análisis por cromatografía de capa delgada se llevaron a cabo con placas preparadas para HPTLC, Kieselgel 60 F 254, de la firma E. Merck, Darmstadt.

Las proporciones de mezcla de disolventes, eluyentes o para los análisis cromatográficos están indicados siempre en volumen/volumen.

Componentes amínicos utilizados

Nº	Nombre
A1	4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilamina
A2	4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexilamina
A3	4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexilamina
A4	4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilamina
A5	4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexilamina
A6	4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexilamina
A7	4-(3-fenil-1-piperidin-1-il-propil)-ciclohexilamina
A8	4-[(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-metil]-ciclohexilamina
A9	4-(fenil-pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexilamina
A10	4-(fenil-piperidin-1-il-metil)-ciclohexilamina
A11	4-(morfolin-4-il-fenil-metil)-ciclohexilamina
A12	[(4-aminometil-ciclohexil)-fenil-metil]-dimetilamina
A13	[(4-aminometil-ciclohexil)-(4-fluorofenil)-metil]-dimetilamina
A14	[(4-aminometil-ciclohexil)-(3-fluorofenil)-metil]-dimetilamina
A15	[(4-aminometil-ciclohexil)-(4-clorofenil)-metil]-dimetilamina
A16	[(4-aminometil-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetilamina
A17	[1-(4-aminometil-ciclohexil)-3-fenil-propil]-dimetilamina
A18	C-[4-(morfolin-4-il-fenil-metil)-ciclohexil]-metilamina
A19	C-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexil]-metilamina
A20	C-[4-(fenil-pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexil]-metilamina
A21	C-[4-(3-fenil-1-pirrolidin-1-il-propil)-ciclohexil]-metilamina
A22	2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etilamina
A23	2-[4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexil]-etilamina
A24	2-[4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexil]-etilamina
A25	2-[4-[(4-clorofenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil]-etilamina
A26	2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etilamina
A27	{1-[4-(2-amino-etil)-ciclohexil]-3-fenil-propil}-dimetilamina
A28	N,N-dimetil-1-fenil-1-(piperidin-4-il)metanoamina
A29	4-(fenil-piperidin-4-il-metil)-morfolina
A30	4-(2-fenil-1-piperidin-4-il-etil)-morfolina
A31	1-[(3-fluorofenil)(piperidin-4-il)metil]-4-metilpiperazina
A32	1-[(4-fluorofenil)(piperidin-4-il)metil]-4-metilpiperazina
A33	1-metil-4-(fenil)(piperidin-4-il)metil)piperazina
A34	1-metil-4-(2-fenil-1-(piperidin-4-il)etil)piperazina
A35	1-metil-4-(3-fenil-1-(piperidin-4-il)propil)piperazina

5



Las cetonas se obtuvieron en una síntesis de varias etapas a partir del éster etílico de ácido 4-oxociclohexanocarboxílico disponible comercialmente. Los rendimientos de los compuestos preparados no han sido optimizados. Todas las temperaturas están sin corregir.

Un éster etílico de ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico (52,8 g, 0,31 mol, Merk, nº de pedido 814249), etilenglicol (67,4 g, 1,08 mol) y ácido p-toluenosulfónico (0,7 g) en tolueno (160 ml) se agitaron durante 20 horas a TA, la solución de reacción se vertió en éter dietílico (300 ml) y se lavó con agua, solución de bicarbonato de sodio y solución de cloruro de sodio. La solución se secó (sulfato de sodio), se concentró en vacío y el líquido incoloro restante se procesó posteriormente sin ninguna purificación. Rendimiento: 66,5 g (100%).

¹H-NMR (CDCl₃): 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).¹³C-NMR (CDCl₃): 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

Una solución de éster etílico de ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (32,13 g, 150 mmol) en tolueno absoluto (160 ml) se mezcló gota a gota, a una temperatura de -70 a -65 °C bajo argón, con hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,5 M en tolueno, 102 ml, 153 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, la carga se extinguió a una temperatura de -70 a -60 °C mediante adición de metanol (80 ml). La solución de reacción se calentó a TA, se combinó con solución saturada de cloruro de sodio (100 ml) y se aspiró 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 solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en vacío.

10 Rendimiento: 24,01 g (94%), aceite amarillo.

¹H-NMR (CDCl₃): 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).

¹³C-NMR (CDCl₃): 23,35 (t); 33,37 (t); 48,18 (d); 64,30 (t); 107,89 (d); 203,51 (s).

Amino-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-acetonitrilo**Dimetilamino-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-acetonitrilo (R¹ = Me, R² = Me)**

15 A una mezcla de ácido clorhídrico 4 N (37 ml) y metanol (22 ml) se le añadió bajo enfriamiento con hielo una solución acuosa de dimetilamina al 40 por ciento (85 ml, 0,67 mol), 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbaldehído (240 mg, 0,141 mol) y cianuro de potasio (22,05 g, 0,338 mol). La mezcla se agitó durante 4 días a temperatura ambiente y a continuación, después de añadir agua (80 ml) se extrajo con éter dietílico (4 x 100 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. Se obtuvo el producto en forma de un sólido blanco.

20 Rendimiento: 25,2 g (81%); punto de fusión: 48-51 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,23 - 2,03 (m, 9 H); 2,28 (s, 6 H); 3,16 (d, 1H); 3,93 (m, 4 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 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).

Morfolino-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-acetonitrilo (NR¹R² = morfolina)

25 A una solución de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxaldehído (0,141 mol) en una mezcla de etanol (141 ml) y agua (70 ml) se le añadió KCN (0,17 mol) y morfolina (14,7 g, 0,17 mol) y la mezcla se agitó durante 72 horas a 25 °C. Después de añadir acetato de etilo (700 ml), la fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua (4 x 150 ml) y solución acuosa de FeSO₄ (4 x 150 ml). La fase orgánica separada se secó mediante Na₂SO₄ y a continuación se filtró. El disolvente se retiró en vacío y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Pirrolidino-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-acetonitrilo (NR¹R² = pirrolidina)

30 A una solución de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxaldehído (0,141 mol) en una mezcla de etanol (141 ml) y agua (70 ml) se le añadió KCN (0,17 mol) y pirrolidina (12,07 g, 0,17 mol) y la mezcla se agitó durante 72 horas a 25 °C. Después de añadir acetato de etilo (700 ml), la fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua (4 x 150 ml) y solución acuosa de FeSO₄ (4 x 150 ml). La fase orgánica separada se secó mediante Na₂SO₄ y a continuación se filtró. El disolvente se retiró en vacío y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Piperidino-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-acetonitrilo (NR¹R² = piperidina)

35 A una solución de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxaldehído (0,141 mol) en una mezcla de etanol (141 ml) y agua (70 ml) se le añadió KCN (0,17 mol) y piperidina (14,45 g, 0,17 mol) y la mezcla se agitó durante 72 horas a 25 °C. Después de añadir acetato de etilo (700 ml), la fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua (4 x 150 ml) y solución acuosa de FeSO₄ (4 x 150 ml). La fase orgánica separada se secó mediante Na₂SO₄ y a continuación se filtró. El disolvente se retiró en vacío y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

[(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-fenil-metil]-dimetil-amina (R¹ = Me, R² = Me, R³ = fenilo)

45 Una solución de cloruro de fenilmagnesio al 25 por ciento (144 ml, 262,5 mmol) en THF se mezcló gota a gota, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución del aminonitrilo (23,56 g, 105 mmol) en THF absoluto (100 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. Para procesar la mezcla de reacción, se añadió bajo enfriamiento con hielo solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y se concentró.

Rendimiento: 28,9 g (100%).

¹³C-NMR (CDCl₃): 27,05; 28,13; 34,48; 34,57; 36,94 (C₈); 41,64 (N(CH₃)₂); 64,15; 74,33 (CH); 109,02 (C₅); 126,70 (C_{arom}); 127,49 (C_{arom}); 129,12 (C_{arom}); 136,57 (C_{arom}).

[(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-4-fluorofenil-metil]-dimetilamina ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = 4\text{-fluorofenilo}$)

Una solución 1 M de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio en THF (220 ml, 220 mmol) se mezcló gota a gota, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución del aminonitrilo (19,89 g, 88 mmol) en THF absoluto (160 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. Para procesar la mezcla de reacción, se añadió bajo enfriamiento con hielo solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y se concentró.

Rendimiento: 31 g (> 100%).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 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-fluorofenil-metil]-dimetil-amina ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = 3\text{-fluorofenilo}$)

Una solución 1 M de bromuro de 3-fluorofenilmagnesio en THF (208 ml, 208 mmol) se mezcló gota a gota, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución del aminonitrilo (23,45 g, 104 mmol) en THF absoluto (100 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. Para procesar la mezcla de reacción, se añadió bajo enfriamiento con hielo solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró.

Rendimiento: 30,33 g (99%).

^1H -NMR (CDCl_3): 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).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 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-clorofenil)-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metil]-dimetil-amina ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = 4\text{-clorofenilo}$)

Una solución 1 M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter dietílico (200 ml, 200 mmol) se mezcló gota a gota, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución del aminonitrilo (22,43 g, 100 mmol) en éter dietílico absoluto (100 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. Para procesar la mezcla de reacción, se añadió bajo enfriamiento con hielo solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró.

Rendimiento: 30,9 g (100%).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 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]-dimetilamina ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = 2\text{-tienilo}$)

Una solución 1 M de bromuro de tiofen-2-il-magnesio en THF (20 ml, 20 mmol) se mezcló gota a gota, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución del aminonitrilo (2,24 g, 10 mmol) en THF absoluto (10 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. Para procesar la mezcla de reacción, se añadió bajo enfriamiento con hielo solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y agua (10 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró.

Rendimiento: 2,8 g (100%).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 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]-dimetilamina ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = 3\text{-fenetilo}$)

Una solución 1 M de cloruro de feniletilmagnesio en THF (242 ml, 242 mmol) se mezcló gota a gota, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución del aminonitrilo (21,93 g, 97 mmol) en THF absoluto (180 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. Para procesar la mezcla de reacción, se añadió bajo enfriamiento con hielo solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró.

Rendimiento: 34 g (> 100%).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 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).

[(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-fenil-metil]-morfolina (NR^1R^2 = morfolina, R^3 = fenilo)

A una solución del aminonitrilo (105 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota bajo argón una solución al 25 por ciento de cloruro de fenilmagnesio (144 ml, 262,5 mmol) en THF a 0 °C y a continuación se agitó durante otras 20 horas a 25 °C. Después de añadir una solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 ml), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). A continuación, las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y con solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica separada se secó mediante Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se retiró en vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (2-5% metanol / diclorometano).

[1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-fenil-propil]-morfolina (NR^1R^2 = morfolina, R^3 = fenetilo)

A una solución del aminonitrilo (105 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota bajo argón una solución 1 M de cloruro de feniletilmagnesio (262 ml, 262 mmol) en THF a 0 °C y a continuación se agitó durante otras 20 horas a 25 °C. Después de añadir una solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 ml), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). A continuación, las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y con solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica separada se secó mediante Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se retiró en vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (2-5% metanol / diclorometano).

[(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-fenil-metil]-pirrolidina (NR^1R^2 = pirrolidina, R^3 = fenilo)

A una solución del aminonitrilo (105 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota bajo argón una solución al 25 por ciento de cloruro de fenilmagnesio (144 ml, 262,5 mmol) en THF a 0 °C y a continuación se agitó durante otras 20 horas a 25 °C. Después de añadir una solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 ml), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). A continuación, las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y con solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica separada se secó mediante Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se retiró en vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (2-5% metanol / diclorometano).

[1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-fenil-propil]-pirrolidina (NR^1R^2 = pirrolidina, R^3 = fenetilo)

A una solución del aminonitrilo (105 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota bajo argón una solución 1 M de cloruro de feniletilmagnesio (262 ml, 262 mmol) en THF a 0 °C y a continuación se agitó durante otras 20 horas a 25 °C. Después de añadir una solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 ml), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). A continuación, las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y con solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica separada se secó mediante Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se retiró en vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (2-5% metanol / diclorometano).

[1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-fenil-propil]-piperidina (NR^1R^2 = piperidina, R^3 = fenetilo)

A una solución del aminonitrilo (105 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota bajo argón una solución 1 M de cloruro de feniletilmagnesio (262 ml, 262 mmol) en THF a 0 °C y a continuación se agitó durante otras 20 horas a 25 °C. Después de añadir una solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 ml), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). A continuación, las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y con solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica separada se secó mediante Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se retiró en vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (2-5% metanol / diclorometano).

1-[1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)fenilmetil]piperidina (NR^1R^2 = piperidina, R^3 = fenilo)

Una solución 2 M de cloruro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano (13 ml, 24,6 mmol) se mezcló gota a gota, bajo argón y enfriamiento con hielo, con una solución de piperidino-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-acetonitrilo (2,8 g, 10,6 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (10 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, bajo enfriamiento con hielo, una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y agua (10 ml) y la solución se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (30 ml) y solución saturada de cloruro de amonio (30 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 3,20 g (96%), sólido pegajoso amarillo.

Punto de fusión: no determinable

1H -NMR ($DMSO-d_6$), 0,08-2,30 (m, 19H); 3,12 (d, 1H, J = 9,9 Hz); 3,81 (s, 4H); 7,00-7,80 (m, 5H).

4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexanona (R^1 = Me, R^2 = Me, R^3 = fenilo)

El cetal (28,9 g, 0,105 mol) se disolvió en agua (44 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (64 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con éter dietílico (2 x 100 ml). La fase acuosa se ajustó a un valor alcalino con NaOH 5 N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con DCM (3 x 100 ml), se secó y se concentró. Se aisló la cetona en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 18,2 g (75%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,20 (1 H, m); 1,33 (1 H, m); 1,74 (1 H, m); 2,17 (6 H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,70 (6 H, m); 3,10 (1 H, d, Ce-H); 7,07 (2 H, m, $\text{C}_{\text{arom-H}}$); 7,23 (3 H, m, $\text{C}_{\text{arom-H}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 29,13; 30,56; 36,90 (C_4); 40,61; 40,82; 41,89 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 73,79 (CH); 127,05 (C_{arom}); 127,67 (C_{arom}); 129,00 (C_{arom}); 136,13 (C_{arom}); 211,79 ($\text{C}=\text{O}$).

5 **4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexanona ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = 4\text{-fluorofenilo}$)**

El producto crudo del cetal (26 g, 88 mmol) se disolvió en agua (40 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (59 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). La fase acuosa se ajustó a un valor alcalino con NaOH 5 N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con DCM (3 x 100 ml), se secó y se concentró.

10 Rendimiento: 21,36 g (98%).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 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-fluorofenil)-metil]-ciclohexanona ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = 3\text{-fluorofenilo}$)

15 El cetal (30,3 g, 103 mmol) se disolvió en agua (44 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (64 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con éter dietílico (2 x 100 ml). La fase acuosa se ajustó a un valor alcalino con NaOH 5 N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con DCM (3 x 100 ml), se secó y se concentró. Se aisló la cetona en forma de un sólido incoloro.

Rendimiento: 22,4 g (87%); punto de fusión: 72-75 °C.

20 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 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 ($\text{R}^3 = 4\text{-clorofenilo}$)

25 El cetal (30,98 g, 100 mmol) se disolvió en agua (44 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (64 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con éter dietílico (2 x 100 ml). La fase acuosa se ajustó a un valor alcalino con NaOH 5 N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con DCM (3 x 100 ml), se secó y se concentró. Se aisló la cetona en forma de un aceite.

Rendimiento: 21,9 g (82%).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 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); 13470 (s); 211,35 (s).

4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexanona ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = 2\text{-tienilo}$)

30 El cetal (2,80 g, 10 mmol) se disolvió en agua (4,4 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (6,4 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con éter dietílico (2 x 10 ml). La fase acuosa se ajustó a un valor alcalino con NaOH 5 N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con DCM (3 x 10 ml), se secó y se concentró. Se aisló la cetona en forma de un aceite.

Rendimiento: 1,79 g (75%).

35 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 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 ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{fenetilo}$)

40 El producto crudo del cetal (29,6 g, 97 mmol) se disolvió en agua (44 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (64 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a TA. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). La fase acuosa se ajustó a un valor alcalino con NaOH 5 N bajo enfriamiento con hielo, se extrajo con DCM (3 x 100 ml), se secó y se concentró. Se obtuvo la cetona en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 16,9 g (58%).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 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).

45 **4-(morfolino(fenil)metil)ciclohexanona ($\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{morfolina}$, $\text{R}^3 = \text{fenilo}$)**

A un aducto de Grignard (105 mmol) se le añadió lentamente HCl concentrado y agua (1:1, 88 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 horas a 25 °C. A continuación, la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml).

Después de añadir lejía de sosa 5 N para ajustar un valor pH básico, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄ y se filtraron. El disolvente se retiró en vacío y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

4-(1-morfolino-3-fenilpropil)ciclohexanona (NR¹R² = morfolina, R³ = fenetilo)

5 A un aducto de Grignard (105 mmol) se le añadió lentamente HCl concentrado y agua (1:1, 88 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 horas a 25 °C. A continuación, la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Después de añadir lejía de sosa 5 N para ajustar un valor pH básico, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄ y se filtraron. El disolvente se retiró en vacío y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

10 **4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)ciclohexanona (NR¹R² = pirrolidina, R³ = fenilo)**

A un aducto de Grignard (105 mmol) se le añadió lentamente HCl concentrado y agua (1:1, 88 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 horas a 25 °C. A continuación, la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Después de añadir lejía de sosa 5 N para ajustar un valor pH básico, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄ y se filtraron. El disolvente se retiró en vacío y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

15 **4-(3-fenil-1-(pirrolidin-1-il)propil)ciclohexanona (NR¹R² = pirrolidina, R³ = fenetilo)**

A un aducto de Grignard (105 mmol) se le añadió lentamente HCl concentrado y agua (1:1, 88 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 horas a 25 °C. A continuación, la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Después de añadir lejía de sosa 5 N para ajustar un valor pH básico, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄ y se filtraron. El disolvente se retiró en vacío y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

20 **4-(3-fenil-1-(piperidin-1-il)propil)ciclohexanona (NR¹R² = piperidina, R³ = fenetilo)**

A un aducto de Grignard (105 mmol) se le añadió lentamente HCl concentrado y agua (1:1, 88 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 horas a 25 °C. A continuación, la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Después de añadir lejía de sosa 5 N para ajustar un valor pH básico, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄ y se filtraron. El disolvente se retiró en vacío y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

25 **4-(fenilpiperidin-1-il-metil)ciclohexanona (NR¹R² = piperidina, R³ = fenilo)**

30 Una solución de 1-[1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]fenilmetil]piperidina (3,10 g, 9,8 mmol) en agua (8 ml) y ácido clorhídrico concentrado (12 ml) se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con éter dietílico (2 x 20 ml). La fase acuosa se ajustó a un valor pH 12 con lejía de sosa 5 N bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 2,00 g (76%), sólido amarillo.

Punto de fusión: 88-90 °C.

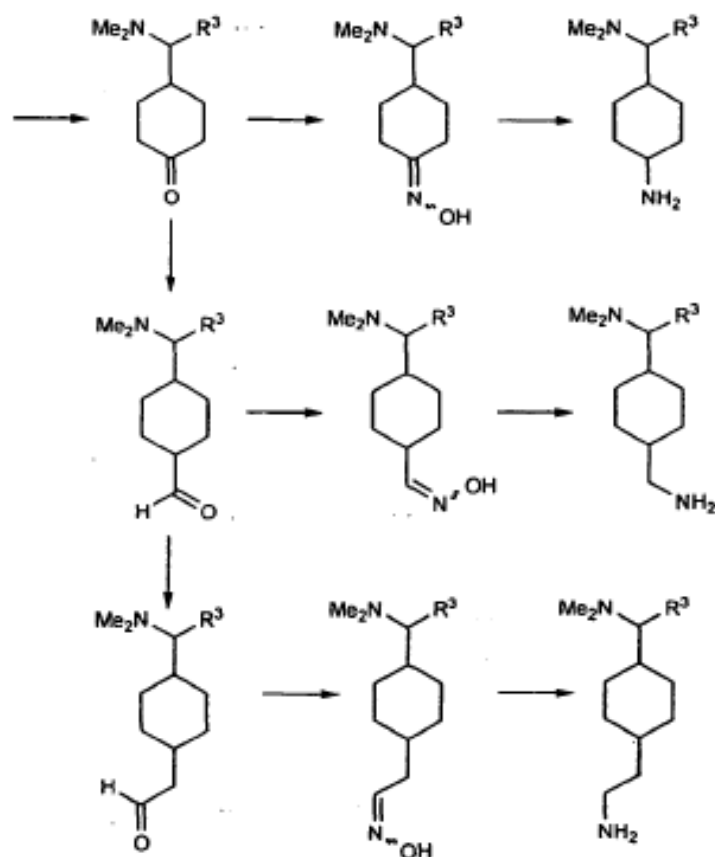
35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,00-1,56 (m, 10H); 2,02-2,50 (m, 9H); 3,28 (d, 1H, J = 10,7 Hz); 7,14-7,37 (m, 5H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 24,4; 26,09; 29,5; 29,7; 34,5; 49,9 (2 C); 72,7; 126,7; 127,6 (2 C); 128,8 (2 C); 136,4; 211,3. 2

La señal DMSO superpone las señales C.

Síntesis de los amino-, aminometil- y aminoetilciclohexilos

A partir de los derivados de ciclohexanona se obtuvieron las aminas correspondientes.



Síntesis de los aminociclohexanos

Los aminociclohexanos se prepararon mediante reacciones en dos etapas a partir de las ciclohexanonas sustituidas correspondientes con clorhidrato de hidroxilamina y desdoblamiento subsiguiente con hidruro de litio-aluminio.

5 Síntesis de 4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilamina ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{fenilo}$) A1

4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexanona oxima ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{fenilo}$)

La cetona (9,25 g, 40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (150 ml), se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (28 g) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 9,54 g (97%); punto de fusión: 110-115 °C (cristales incoloros).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 23,53; 23,70; 27,87; 29,04; 29,48; 30,70; 31,26; 31,40; 37,89 (C_4); 42,02 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 74,36 (CH); 126,87 (C_{arom}); 127,56 (C_{arom}); 129,09 (C_{arom}); 136,57 (C_{arom}); 160,12 ($\text{C}=\text{N}-\text{O}$).

15 4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilamina ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{fenilo}$) A1

Bajo argón se mezcló THF absoluto (400 ml) con LiAlH_4 (2,92 g, 77 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (9,5 g, 38,5 mmol) disuelta en THF (90 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (100 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución se aspiró a través de tierra de diatomeas. El residuo de filtración se lavó con THF. El THF se retiró en vacío y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice (300 g) con acetonitrilo / metanol / NH_4Cl 0,5 M (9:1:1).

Las fracciones individuales se disolvieron en agua y DCM y se ajustaron a un valor alcalino con amoníaco. La fase acuosa se extrajo con DCM (dos veces).

25 Rendimiento total: 6,33 g (71%), aceite.

¹³C-NMR (CDCl₃): 24,22; 24,80; 28,24; 29,96; 32,39; 32,45; 36,03; 36,58; 36,79; 37,93 (C₄); 41,33; 41,89 (N(CH₃)₂); 47,42; 50,85; 71,95; 75,22 (CH); 126,52 (C_{arom}); 127,29 (C_{arom}); 127,33 (C_{arom}); 129,04 (C_{arom}); 129,11 (C_{arom}); 136,22 (C_{arom}); 137,03 (C_{arom}).

Síntesis de 4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexilamina (R¹ = Me, R² = Me, R³ = 4-fluorofenilo) A2

5 4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexanona oxima (R¹ = Me, R² = Me, R³ = 4-fluorofenilo)

La cetona (10,68 g, 43 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,52 g, 65 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (160 ml), se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (30 g) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 10,49 g (93%).

¹³C-NMR (CDCl₃): 23,76; 23,66; 27,69; 28,87; 29,50; 30,73; 31,22; 31,38; 38,06 (C₄); 42,01 (N(CH₃)₂); 73,66 (CH); 114,36 (C_{arom}); 114,57 (C_{arom}); 130,32 (C_{arom}); 130,40 (C_{arom}); 132,40 (C_{arom}); 160,03 (C=N-O); 160,49 (C_{arom}); 162,93 (C_{arom}).

15 4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexilamina (R¹ = Me, R² = Me, R³ = 4-fluorofenilo) A2

Bajo argón se mezcló THF absoluto (435 ml) con LiAlH₄ (3,04 g, 82 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (10,49 g, 40 mmol) disuelta en THF (90 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (100 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución se aspiró a través de tierra de diatomeas. El residuo de filtración se lavó con THF. El THF se retiró en vacío y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con acetonitrilo / metanol / NH₄Cl 0,5 M (9:1:1).

Las fracciones individuales se disolvieron en agua y DCM y se ajustaron a un valor alcalino con amoníaco. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM.

25 Rendimiento: 6,95 g (70%), aceite.

¹³C-NMR (CDCl₃): 24,01; 24,76; 27,99; 29,92; 32,32; 36,26; 36,51; 36,73; 38,07; 41,26 (C₄); 41,85 (N(CH₃)₂); 47,31; 50,81; 71,25; 74,44 (CH); 114,01 (C_{arom}); 114,08 (C_{arom}); 130,20 (C_{arom}); 130,27 (C_{arom}); 132,02 (C_{arom}); 132,85 (C_{arom}); 160,22 (C_{arom}); 162,64 (C_{arom}).

Síntesis de 4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexilamina (R¹ = Me, R² = Me, R³ = 3-fluorofenilo) A3

30 4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexanona oxima (R¹ = Me, R² = Me, R³ = 3-fluorofenilo)

La cetona (10 g, 40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (150 ml), se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (28 g) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

35 Rendimiento: 10,05 g (95%).

¹³C-NMR (CDCl₃): 23,48; 23,66; 27,69; 28,87; 29,39; 30,61; 31,18; 31,33; 37,91 (C₄); 41,99 (N(CH₃)₂); 74,00 (CH); 113,70 (C_{arom}); 113,90 (C_{arom}); 115,51 (C_{arom}); 124,80 (C_{arom}); 128,90 (C_{arom}); 128,98 (C_{arom}); 139,48 (C_{arom}); 139,54 (C_{arom}); 159,89 (C=N-O); 161,13 (C_{arom}); 163,57 (C_{arom}).

40 4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexilamina (R¹ = Me, R² = Me, R³ = 3-fluorofenilo) A3

Bajo argón se mezcló THF absoluto (400 ml) con LiAlH₄ (2,83 g, 75 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (9,86 g, 37,3 mmol) disuelta en THF (90 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (100 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución se aspiró a través de tierra de diatomeas. El residuo de filtración se lavó con THF. El THF se retiró en vacío y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice (300 g) con acetonitrilo / metanol / NH₄Cl 0,5 M (9:1:1).

Las fracciones individuales se disolvieron en agua y DCM y se ajustaron a un valor alcalino con amoníaco. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM.

50 Rendimiento: 6,81 g (73%), aceite.

¹³C-NMR (CDCl₃): 24,08; 24,69; 28,05; 29,84; 32,33; 32,37; 36,10; 36,48; 36,69; 37,95; 41,27 (C₄); 41,85 (N(CH₃)₂), 47,32; 50,81; 71,63; 74,81 (CH); 113,29 (C_{arom}); 115,43 (C_{arom}); 124,74 (C_{arom}); 128,58 (C_{arom}); 139,19 (C_{arom}); 139,99 (C_{arom}); 160,97 (C_{arom}); 163,41 (C_{arom}).

Síntesis de 4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilamina (R¹ = Me, R² = Me, R³ = 2-tiofeno) A4

5 4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexanonoxima (R¹ = Me, R² = Me, R³ = 2-tiofeno)

La cetona (9,49 g, 40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (150 ml), se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (28 g) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 9,21 g (91%).

Punto de fusión: 118-121 °C, cristales amarillos.

4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilamina (R¹ = Me, R² = Me, R³ = 2-tiofeno) A4

15 Bajo argón se mezcló THF absoluto (300 ml) con LiAlH₄ (2,73 g, 72 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (9,08 g, 35,9 mmol) disuelta en THF (80 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (80 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución se aspiró a través de tierra de diatomeas. El residuo de filtración se lavó con THF. El THF se retiró en vacío y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice (300 g) con acetonitrilo / metanol / NH₄Cl 0,5 M (8:2:1).

Las fracciones individuales se disolvieron en agua y DCM y se ajustaron a un valor alcalino con amoníaco. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM.

Rendimiento total: 5,66 g (66%), aceite.

25 ¹³C-NMR (CDCl₃): 24,81; 24,96; 29,26; 29,76; 32,18; 32,22; 36,46; 36,58; 38,10; 39,99; 40,86; 41,20 (N(CH₃)₂); 47,66; 50,80; 64,27; 69,82; 123,43; 125,71; 125,75; 125,95; 126,07; 139,34; 139,79.

Síntesis de 4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexilamina (R¹ = Me, R² = Me, R³ = fenetilo) A5

4-(1-dimetilamino-(3-fenil-propil)-ciclohexanona oxima (R¹ = Me, R² = Me, R³ = fenetilo)

30 La cetona (10,2 g, 40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (150 ml), se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (28 g) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 10,8 g (100%), aceite.

35 ¹³C-NMR (CDCl₃): 23,80; 23,96; 28,80; 29,27; 30,00; 31,21; 31,49; 31,58; 35,89 (C₄); 39,29; 41,26 (N(CH₃)₂); 67,24 (CH); 125,58 (C_{arom}); 128,13 (C_{arom}); 142,40 (C_{arom}); 159,99; 160,04 (C=N-O).

4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexilamina (R¹ = Me, R² = Me, R³ = fenetilo) A5

40 Bajo argón se mezcló THF absoluto (435 ml) con LiAlH₄ (3,04 g, 82 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (11,14 g, 40 mmol) disuelta en THF (90 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (100 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución se aspiró a través de tierra de diatomeas. El residuo de filtración se lavó con THF. El THF se retiró en vacío y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró por evaporación. El residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice (300 g) con acetonitrilo / metanol / NH₄Cl 0,5 M (9:1:1) y (9:4:1).

45 Las fracciones individuales se disolvieron en agua y DCM y se ajustaron a un valor alcalino con amoníaco. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM.

Rendimiento: 5,02 g (50%), aceite.

¹³C-NMR (CDCl₃): 24,70; 25,36; 29,22; 29,35; 30,42; 32,98; 35,46; 35,72; 36,95; 37,07; 38,89 (C₄); 39,32; 41,04; 41,26 (N(CH₃)₂); 46,98; 50,85; 66,01; 68,05 (CH); 125,49 (C_{arom}); 128,11 (C_{arom}); 128,14 (C_{arom}); 142,75 (C_{arom}).

Síntesis de 4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexilamina (NR^1R^2 = morfolina, R^3 = fenetilo) A6**4-(1-morfolino-3-fenilpropil)ciclohexanonoxima (NR^1R^2 = morfolina, R^3 = fenetilo)**

5 A una solución de la cetona (40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol) en etanol absoluto (200 ml) se le añadió Amberlyst A21 (40 g) y la mezcla se agitó durante 20 horas a 25 °C. Después de una filtración y lavado con etanol (2 x 200 ml) se retiró el disolvente en vacío. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexilamina (NR^1R^2 = morfolina, R^3 = fenetilo) A6

10 A una mezcla de reacción de hidruro de litio-aluminio (77 mmol) en THF absoluto (400 ml) se le añadió gota a gota a 60 °C la oxima (38,5 mmol) en THF (90 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C. A continuación se añadió lentamente agua (100 ml) a 10 °C y la mezcla de reacción se filtró a través de sílice. El residuo de filtración se lavó con acetato de etilo y el disolvente de las fases orgánicas reunidas se separó en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (5-10% metanol / diclorometano).

Síntesis de 4-(3-fenil-1-piperidin-1-il-propil)-ciclohexilamina (NR^1R^2 = piperidina, R^3 = fenetilo) A7**4-(3-fenil-1-(piperidin-1-il)propil)ciclohexanonoxima (NR^1R^2 = piperidina, R^3 = fenetilo)**

15 A una solución de la cetona (40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol) en etanol absoluto (200 ml) se le añadió Amberlyst A21 (40 g) y la mezcla se agitó durante 20 horas a 25 °C. Después de una filtración y lavado con etanol (2 x 200 ml) se retiró el disolvente en vacío. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

4-(3-fenil-1-piperidin-1-il-propil)-ciclohexilamina (NR^1R^2 = piperidina, R^3 = fenetilo) A7

20 A una mezcla de reacción de hidruro de litio-aluminio (77 mmol) en THF absoluto (400 ml) se le añadió gota a gota a 60 °C la oxima (38,5 mmol) en THF (90 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C. A continuación se añadió lentamente agua (100 ml) a 10 °C y la mezcla de reacción se filtró a través de sílice. El residuo de filtración se lavó con acetato de etilo y el disolvente de las fases orgánicas reunidas se separó en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (5-10% metanol / diclorometano).

Síntesis de 4-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-ciclohexilamina (NR^1R^2 = pirrolidina, R^3 = fenilo) A9**4-(fenilpirrolidin-1-il-metil)ciclohexanonoxima (NR^1R^2 = pirrolidina, R^3 = fenilo)**

30 Una solución de 4-(fenilpirrolidin-1-il-metil)ciclohexanona (1,55 g, 5,7 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (594 mg, 8,55 mmol) en etanol anhidro (30 ml) se mezcló con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (4 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 5 ml). El filtrado se concentró en vacío, el residuo se mezcló con agua (5 ml), se ajustó a un valor pH 11 con lejía de sosa 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 1,45 g (93%), sólido blanco; punto de fusión: 49-54 °C.

1H -NMR (DMSO- d_6): 0,50-0,90 (m, 2H); 1,54-2,48 (m, 14H); 3,02-3,18 (m, 1H); 7,10-7,37 (m, 5H); 10,07 (s, 1H).

4-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-ciclohexilamina (NR^1R^2 = pirrolidina, R^3 = fenilo) A9

40 A una solución de hidruro de litio-aluminio (398 mg, 10,5 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (50 ml) se le añadió gota a gota, bajo argón a 60 °C, una solución de -(fenilpirrolidin-1-il-metil)ciclohexanonoxima (1,43 g, 5,25 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (14 ml) y la mezcla se agitó durante 4,5 horas a dicha temperatura. Después de enfriar la mezcla se añadió gota a gota agua (2 ml) y lejía de sosa 4 N (500 µl). La suspensión se filtró y el filtrado se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 1,19 g (88%), aceite amarillo.

1H -NMR (DMSO- d_6): 0,40-3,25 (m, 21H); 7,10-7,30 (m, 5H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): 21,7; 22,6; 22,7; 24,4; 25,7; 29,6; 32,3; 32,5; 36,2; 36,4; 45,9; 49,9; 50,7; 50,8; 126,4; 126,5; 127,3; 127,4; 128,9; 129,0; 138,7; 139,4.

45 Se trata de una mezcla de isómeros *cis/trans*.

Síntesis de 4-(fenilpiperidin-1-il-metil)ciclohexilamina (NR¹R² = piperidina, R³ = fenilo) A10**4-(fenilpiperidin-1-il-metil)ciclohexanonoxima (NR¹R² = piperidina, R³ = fenilo)**

Una solución de 4-(fenilpiperidin-1-il-metil)ciclohexanona (1,85 g, 6,8 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (709 mg, 10,2 mmol) en etanol anhidro (40 ml) se mezcló con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (4,80 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 10 ml). El filtrado se concentró en vacío, el residuo se mezcló con agua (15 ml), se ajustó a un valor pH 11 con lejía de sosa 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 1,70 g (87%), sólido blanco; punto de fusión: 131-137 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,70-2,40 (m, 18H); 2,82-3,17 (m, 1H); 3,18 (d, 1H, J = 9,8 Hz); 7,10-7,37 (m, 5H); 10,08 y 10,11 (2 s, 1H).

Se trata de una mezcla de isómeros E/Z.

4-(fenilpiperidin-1-il-metil)ciclohexilamina (NR¹R² = piperidina, R³ = fenilo) A10

A una suspensión de hidruro de litio-aluminio (425 mg, 11,2 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (50 ml) se le añadió gota a gota, bajo argón a 60 °C, una solución de 4-(fenilpiperidin-1-il-metil)ciclohexanonoxima (1,60 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (20 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a dicha temperatura. Después de enfriar la mezcla se añadió gota a gota agua (2 ml) y lejía de sosa 4 N (0,5 ml). La suspensión se filtró y el filtrado se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 1,50 g (98%), aceite amarillento.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,60-2,23 (m, 20H); 2,23-2,42 (m, 0,5H); 2,73-2,84 (m, 0,5H); 3,05 (d, 0,5H, J = 10,7 Hz); 3,35 (d, 0,5H, J = 10,7 Hz); 3,56-3,63 (m, 1H) 7,00-7,40 (m, 5H).

Se trata de una mezcla de isómeros *cis/trans*.

Síntesis de 4-(morfolin-4-il-fenilmetil)ciclohexilamina (NR¹R² = morfolina, R³ = fenilo) A11**4-(morfolin-4-il-fenilmetil)ciclohexanonoxima (NR¹R² = morfolina, R³ = fenilo)**

Una solución de 4-(morfolin-4-il-fenilmetil)ciclohexanona (1,20 g, 4,4 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (459 mg, 6,6 mmol) en etanol anhidro (30 ml) se mezcló con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (3,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol. El filtrado se concentró en vacío, el residuo se mezcló con agua (10 ml), se ajustó a un valor pH 11 con lejía de sosa 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 1,20 g (95%), sólido blanco.

Punto de fusión: 82-87 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,66-2,50 (m, 12H); 2,90-3,14 (m, 1H); 3,18-3,48 (m, 1H); 3,48-3,66 (m, 4H); 7,15-7,38 (m, 5H); 10,09 y 10,11 (2 s, 1H).

Se trata de una mezcla de isómeros E/Z.

4-(morfolin-4-il-fenilmetil)ciclohexilamina (NR¹R² = morfolina, R³ = fenilo) A11

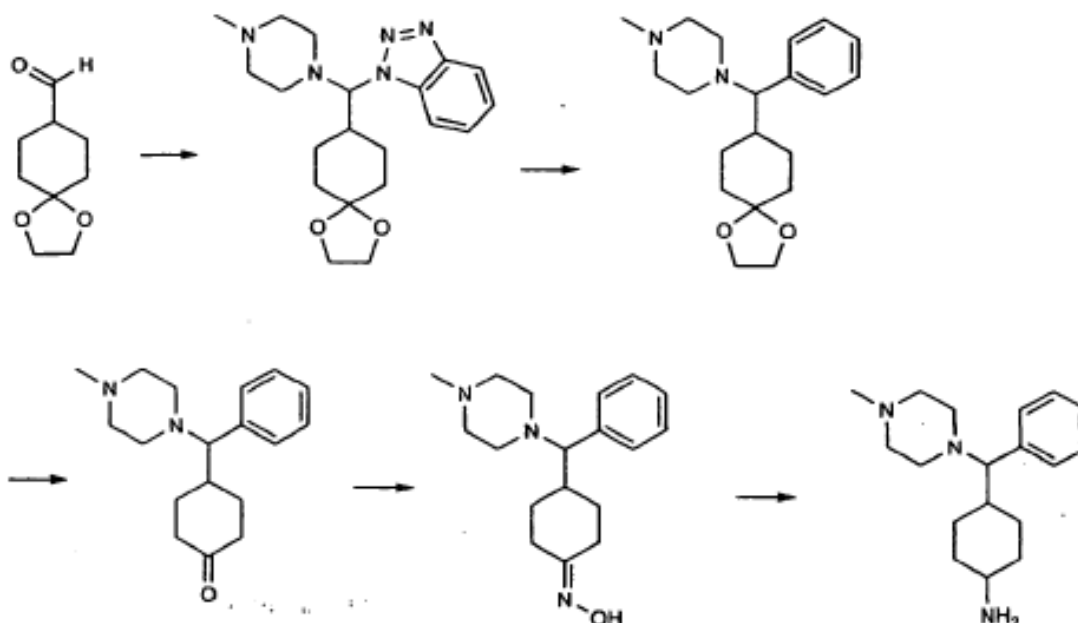
A una solución de hidruro de litio-aluminio (316 mg, 8,32 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (40 ml) se le añadió gota a gota, bajo argón a 60 °C, una solución de 4-(morfolin-4-il-fenilmetil)ciclohexanonoxima (1,20 g, 4,16 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (12 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a dicha temperatura. Después de enfriar la mezcla se añadió gota a gota agua (1,5 ml) y lejía de sosa 4 N (0,4 ml). La suspensión se filtró y el filtrado se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 1,12 g (98%), aceite amarillento.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,60-3,65 (m, 21H); 7,10-7,40 (m, 5H).

Se trata de una mezcla de isómeros *cis/trans*.

El derivado de 4-metilpiperazina se preparó a través del benzotriazolaminal de acuerdo con la siguiente vía de síntesis:



11-(1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

El aldehído (23,4 mmol), N-metilpiperazina (23,4 mmol) y 1H-benzotriazol (23,4 mmol) se calentaron bajo reflujo en benceno (60 ml) durante 16 horas y el agua de reacción formada se evacuó a través de un separador de agua. El benceno se retiró en vacío y el residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa.

4-metil-[1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-fenil-propil]-piperazina

A una solución de cloruro de fenilmagnesio (47,1 mmol) en THF se le añadió gota a gota una solución del aducto de benzotriazol (23,5 mmol) en THF y la mezcla se agitó durante 16 horas a 25 °C. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se mezcló con solución acuosa saturada de NH₄Cl y a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de NaCl. Después de secar la fase orgánica mediante Na₂SO₄ y filtrarla, el disolvente se retiró en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (2-5% metanol / diclorometano).

4-((4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metil)ciclohexanona

A un aducto de Grignard (105 mmol) se le añadió lentamente HCl concentrado y agua (1:1, 88 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 horas a 25 °C. A continuación, la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Después de añadir lejía de sosa 5 N para ajustar un valor pH básico, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄ y se filtraron. El disolvente se retiró en vacío y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

4-((4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metil)ciclohexanonoxima

A una solución de la cetona (40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol) en etanol absoluto (200 ml) se le añadió Amberlyst A21 (40 g) y la mezcla se agitó durante 20 horas a 25 °C. Después de una filtración y lavado con etanol (2 x 200 ml) se retiró el disolvente bajo vacío. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

4-[[4-metilpiperazin-1-il)-fenil-metil]-ciclohexilamina A8

A una mezcla de reacción de hidruro de litio-aluminio (77 mmol) en THF absoluto (400 ml) se le añadió gota a gota a 60 °C la oxima (38,5 mmol) en THF (90 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C. A continuación se añadió lentamente agua (100 ml) a 10 °C y la mezcla de reacción se filtró a través de sílice. El residuo de filtración se lavó con acetato de etilo y el disolvente de las fases orgánicas reunidas se retiró en vacío. El producto se purificó a través de cromatografía en columna (5-10% metanol / diclorometano).

Síntesis de los aminometilciclohexanos

Los aminometilciclohexanos se prepararon mediante reacciones de tres etapas a partir de las ciclohexanonas correspondientemente sustituidas a través de la etapa de los ciclohexilaldehídos mediante reacción con clorhidrato de hidroxilamina y desdoblamiento subsiguiente con hidruro de litio-aluminio.

4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexano-carbaldehído ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{fenilo}$)

Un cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (31,5 g, 0,092 mol) se suspendió en THF absoluto (150 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *terc.*-butilato de potasio (10,38 g, 0,092 mol) disuelto en THF absoluto (100 ml) y a continuación se agitó durante 15 minutos a 0 °C.

- 5 Después, a la solución arriba indicada se le añadió gota a gota a TA la cetona (14,2 g, 0,061 mol) disuelta en THF absoluto (100 ml) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Bajo enfriamiento con agua helada, la mezcla se hidrolizó gota a gota con agua (50 ml) y HCl 6 N (150 ml). Después de 1 hora de agitación a TA, se extrajo con éter dietílico (10 x 50 ml), la fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo por agitación con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante una
- 10 columna de gel de sílice (300 g) con acetato de etilo / ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 12,2 g (82%).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 24,01; 24,22; 25,90; 26,06; 26,40; 27,33; 28,21; 29,92; 37,00; 38,19 (C_4); 41,51; 41,98; ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 47,45; 50,60; 73,37; 75,24 (CH); 126,72 (C_{arom}); 126,76 (C_{arom}); 127,48 (C_{arom}); 129,13 (C_{arom}); 136,14 (C_{arom}); 136,79 (C_{arom}); 204,22; 205,05 (CHO).

4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexano-carbaldehído-oxima ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{fenilo}$)

El carbaldehído (7,36 g, 30 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (3,12 g, 45 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (100 ml) y se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (21 g) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. El intercambiador de iones se filtró y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

20

Rendimiento: 7,81 g (100%).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 25,83; 26,34; 27,10; 27,55; 28,25; 29,41; 30,12; 30,32; 34,20; 36,45; 36,74; 37,00; 38,19 (C_4); 41,37; 41,03; ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 72,28; 75,59 (CH); 126,77 (C_{arom}); 127,50 (C_{arom}); 129,22 (C_{arom}); 136,14 (C_{arom}); 136,94 (C_{arom}); 137,05 (C_{arom}); 154,84; 155,55; 156,35.

25 [(4-aminometil-ciclohexil)-fenil-metil]-dimetilamina ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{fenilo}$) A12

Bajo argón se mezcló THF absoluto (300 ml) con LiAlH_4 (2,27 g, 60 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (7,81 g, 30 mmol) disuelta en THF (60 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (70 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución de reacción se aspiró a través de tierra de diatomeas. El residuo de filtración se lavó con THF. Las fases orgánicas reunidas se concentraron en vacío, el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró.

30

Rendimiento: 6,4 g (87%), aceite.

^{13}C -NMR (CDCl_3): 25,53; 26,03; 26,64; 26,68; 29,06; 30,37; 30,51; 30,67; 30,74; 36,01; 38,83; 38,93; (C_4); 41,50; 41,94; ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 72,28; 75,59 (CH); 126,77 (C_{arom}); 127,50 (C_{arom}); 129,22 (C_{arom}); 136,14 (C_{arom}); 136,94 (C_{arom}); 137,05 (C_{arom}); 154,84; 155,55; 156,35.

35

4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexano-carbaldehído ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = 4\text{-fluorofenilo}$)

Un 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 *terc.*-butilato de potasio (8,42 g, 75 mmol) disuelto en THF absoluto (70 ml) y a continuación se agitó durante 15 minutos a 0 °C.

- 40 Después, a la solución arriba indicada se le añadió gota a gota a TA la cetona (12,44 g, 50 mmol) disuelta en THF absoluto (75 ml) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Bajo enfriamiento con agua helada, la mezcla se hidrolizó gota a gota con agua (38 ml) y HCl 6 N (112 ml). Después de 1 hora de agitación a TA, se extrajo con éter dietílico (10 x 50 ml), la fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo por agitación con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante
- 45 cromatografía por desorción súbita acetato de etilo / ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 9,13 g (70%).

^1H -NMR (DMSO, 600 MHz, señales escogidas): 1,97 (s, 3 H, diastereoisómero en defecto); 1,99 (s, 3 H, diastereoisómero en exceso); 3,08 (d, 1 H, $J = 9,06$ Hz, diastereoisómero en exceso); 3,14 (d, 1 H, $J = 9,82$ Hz, diastereoisómero en defecto); 9,53 (s, 1 H, diastereoisómero en exceso); 9,56 (s, 1 H, diastereoisómero en defecto).

- 50 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , ambos diastereoisómeros): $\delta = 23,97$; 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-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexano-carbaldehidoxima ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = 4\text{-fluorofenilo}$)

El aldehído (6,50 g, 25 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,6 g, 37,5 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (80 ml) y se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (16,5 g) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. El intercambiador de iones se filtró y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 6,9 g (99%).

[(4-aminometil-ciclohexil)-(4-fluorofenil)-metil]-dimetilamina ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = 4\text{-fluorofenilo}$) A13

Bajo argón se mezcló THF absoluto (360 ml) con LiAlH_4 (1,9 g, 50 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (6,9 g, 25 mmol) disuelta en THF (60 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (93 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución de reacción se aspiró a través de tierra de diatomeas. El residuo de filtración se lavó con THF. Las fases orgánicas reunidas se concentraron en vacío, el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo (10 ml en cada caso). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró.

Rendimiento: 5,4 g (82%), aceite.

^{13}C -NMR (CDCl_3): 25,25; 25,93; 26,60; 28,75; 30,30; 30,40; 30,67; 36,20; 38,78; 38,93; (C_4); 41,24; 41,43 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 48,71; 70,62; 74,69 (CH); 113,97 (C_{arom}); 114,04 (C_{arom}); 130,24 (C_{arom}); 130,31 (C_{arom}); 132,94 (C_{arom}); 160,19; 162,62; (C_{arom}).

4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexano-carbaldehído ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = 3\text{-fluorofenilo}$)

Un 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 durante 15 minutos a 0 °C.

Después, a la solución arriba indicada se le añadió gota a gota a TA la cetona (7,48 g, 0,30 mmol) disuelta en THF absoluto (50 ml) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Bajo enfriamiento con agua helada, la mezcla se hidrolizó gota a gota con agua (25 ml) y HCl 6 N (75 ml). Después de 1 hora de agitación a TA, se extrajo con éter dietílico (10 x 50 ml), la fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo por agitación con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita acetato de etilo / ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 6,55 g (83%); punto de fusión: 40-43 °C.

^1H -NMR (DMSO, 600 MHz, señales escogidas): $\delta = 1,99$ (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). ^{13}C -NMR (CDCl_3): 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-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexano-carbaldehído-oxima ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = 3\text{-fluorofenilo}$)

El carbaldehído (6,32 g, 24 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,5 g, 36 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (90 ml) y se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (17 g) y la mezcla se agitó a TA durante 3,5 horas. El intercambiador de iones se filtró y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 6,68 g (100%).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 25,59; 26,21; 27,38; 28,02; 28,36; 29,27; 29,45; 30,00; 34,14; 35,58; 36,56; 38,19 (C_4); 41, 33; 41,99; ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 172,02; 75,05; 75,19 (CH); 113,55 (C_{arom}); 115,62 (C_{arom}); 124,88 (C_{arom}); 128,78 (C_{arom}); 128,86 (C_{arom}); 139,84 (C_{arom}); 139,90 (C_{arom}); 154, 38; 155,13; 161,10 (C_{arom}); 163, 54 (C_{arom}).

[(4-aminometil-ciclohexil)-(3-fluorofenil)-metil]-dimetilamina ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = 3\text{-fluorofenilo}$) A14

Bajo argón se mezcló THF absoluto (300 ml) con LiAlH_4 (1,82 g, 48 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (6,68 g, 24 mmol) disuelta en THF (60 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (70 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El residuo de filtración se lavó con THF. Las fases orgánicas se reunieron. El THF se retiró en vacío. El residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró.

Rendimiento: 5,7 g (90%), aceite.

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,38; 25,93; 26,44; 28,89; 30,36; 30,45; 30,65; 36,10; 38,87; (C₄); 41,33; 41,49; 41,93 (N(CH₃)₂); 71,05; 75,11 (CH); 113,94 (C_{arom}); 115,53 (C_{arom}); 124,86 (C_{arom}); 128,59 (C_{arom}); 128,67 (C_{arom}); 140,14 (C_{arom}); 141,21 (C_{arom}); 161,03 (C_{arom}); 163,46 (C_{arom}).

4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanocarbaldehído (R¹ = Me, R² = Me, R³ = 4-clorofenilo)

5 Un 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 durante 15 minutos a 0 °C.

10 Después, a la solución arriba indicada se le añadió gota a gota a TA la cetona (38 g, 143 mol) disuelta en THF absoluto (200 ml) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Bajo enfriamiento con agua helada, la mezcla se hidrolizó gota a gota con agua (150 ml) y HCl 6 N (450 ml). Después de 1 hora de agitación a TA, se extrajo con éter dietílico (10 x 100 ml), la fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo por agitación con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante dos columnas de gel de sílice (400 g) con acetato de etilo / ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 32,17 g (80%).

15 ¹H-NMR (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). ¹³C-NMR (CDCl₃): 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-[(4-clorofenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanocarbaldehidoxima (R¹ = Me, R² = Me, R³ = 4-clorofenilo)

20 El carbaldehído (7,55 g, 27 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,81 g, 40 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (100 ml) y se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (19 g) y la mezcla se agitó a TA durante 3,5 horas. El intercambiador de iones se filtró y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 7,57 g (96%).

25 [(4-aminometil-ciclohexil)-(4-clorofenil)-metil]-dimetilamina (R¹ = Me, R² = Me, R³ = 4-clorofenilo) A15

Bajo argón se mezcló THF absoluto (300 ml) con LiAlH₄ (1,89 g, 50 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (7,5 g, 25 mmol) disuelta en THF (60 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (70 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El residuo de filtración se lavó con THF. Las fases orgánicas se purificaron. El THF se retiró en vacío. El residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró.

Rendimiento: 6,3 g (90%), aceite.

35 ¹³C-NMR (CDCl₃): 25,22; 25,87; 26,58; 28,70; 30,36; 30,53; 30,59; 36,02; 38,76 (C₄); 41,29; 41,39; 41,91 (N(CH₃)₂); 45,64; 48,72; 70,72; 74,77 (CH); 127,46 (C_{arom}); 127,52 (C_{arom}); 130,27 (C_{arom}); 132,11 (C_{arom}); 132,15 (C_{arom}); 134,80 (C_{arom}); 135,72 (C_{arom}).

4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexanocarbaldehído (R¹ = Me, R² = Me, R³ = 2-tienilo)

40 Un 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 durante 15 minutos a 0 °C. Después, a la solución arriba indicada se le añadió gota a gota a TA la cetona (9,4 g, 40 mmol) disuelta en THF absoluto (70 ml) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Bajo enfriamiento con agua helada, la mezcla se hidrolizó gota a gota con agua (60 ml) y HCl 6 N (180 ml). Después de 1 hora de agitación a TA, se extrajo con éter dietílico (5 x 50 ml), la fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo por agitación con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con acetato de etilo / ciclohexano (1:1).

45 Rendimiento: 7,66 g (77%).

¹H-NMR (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).

¹³C-NMR (CDCl₃): 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(CH₃)₂); 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.

50

4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexanocarbaldehidoxima ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = 2\text{-tiofen}$)

El carbaldehído (7,54 g, 30 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (3,12 g, 45 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (100 ml) y se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (21 g) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. El intercambiador de iones se filtró y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 7,99 g (100%).

[(4-aminometil-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetilamina ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = 2\text{-tiofen}$) A16

Bajo argón se mezcló THF absoluto (300 ml) con LiAlH_4 (2,27 g, 60 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (7,99 g, 30 mmol) disuelta en THF (60 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (70 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El residuo de filtración se lavó con THF. Las fases orgánicas se reunieron. El THF se retiró en vacío. El residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró.

Rendimiento: 6,72 g (89%), aceite.

^{13}C -NMR (CDCl_3): 25,93; 26,11; 26,24; 26,30; 29,97; 30,34; 30,42; 38,03; 40,65; 40,82; 41,18; 41,34 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 46,19; 48,67; 65,58; 70,06; 123,61; 125,88; 126,23; 140,08.

4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexano-carbaldehído ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{fenetilo}$)

Un 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 *terc.*-butilato de potasio (6,73 g, 60 mmol) disuelto en THF absoluto (70 ml) y a continuación se agitó durante 15 minutos a 0 °C.

Después, a la solución arriba indicada se le añadió gota a gota a TA la cetona (10,2 g, 40 mmol) disuelta en THF absoluto (60 ml) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Bajo enfriamiento con agua helada, la mezcla se hidrolizó gota a gota con agua (35 ml) y HCl 6 N (90 ml). Después de 1 hora de agitación a TA, se extrajo con éter dietílico (10 x 50 ml), la fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo por agitación con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con acetato de etilo / ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 6,73 g (63%).

^1H -NMR (DMSO, 600 MHz, señales escogidas): $\delta = 2,18$ (s, 3 H); 2,20 (s, 3 H); 9,54 (s, 1 H); 9,61 (s, 1 H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 24,35$; 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-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexanocarbaldehidoxima ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{fenetilo}$)

El aldehído (6,55 g, 24 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,5 g, 36 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (90 ml) y se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (15,6 g) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. El intercambiador de iones se filtró y se lavó dos veces con etanol (50 ml en cada caso). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 ml en cada caso) y la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 6,90 g (100%).

[1-(4-aminometil-ciclohexil)-3-fenil-propil]-dimetilamina ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{fenetilo}$) A17

Bajo argón se mezcló THF absoluto (360 ml) con LiAlH_4 (1,82 g, 48 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (6,90 g, 24 mmol) disuelta en THF (60 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (90 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El residuo de filtración se lavó con THF. Las fases orgánicas se reunieron. El THF se retiró en vacío. El residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró.

Rendimiento: 5,6 g (85%), aceite.

^{13}C -NMR (CDCl_3): 25,93; 26,58; 27,09; 29,21; 29,90; 30,32; 30,73; 30,77; 35,38; 35,66; 38,73; (C_4); 40,06; 40,90; 41,19 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 48,78; 65,15; 68,22 (CH); 125, 36; 127,99; 128,05; 142,69.

4-(morfolino(fenil)metil)ciclohexanocarbaldehído (NR^1R^2 = morfolina, R^3 = fenilo)

A una suspensión de cloruro de (metoxitriphenil)fosfonio (0,1 mol) en THF absoluto (150 ml) se le añadió gota a gota, bajo argón a 0 °C, una solución de terc.-butilato de potasio (0,1 mol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación se añadió gota a gota a 25 °C la cetona (0,06 mol) en THF absoluto (100 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después de añadir HCl 6 N a 0-5 °C y agitar durante 1 hora, se extrajo con acetato de etilo (10 x 50 ml). A continuación, la fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con lejía de sosa 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na_2SO_4 y se filtraron. El disolvente se retiró en vacío y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

4-(morfolino(fenil)metil)ciclohexanocarbaldehidoxima (NR^1R^2 = morfolina, R^3 = fenilo)

A una solución de la cetona (40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol) en etanol absoluto (200 ml) se le añadió Amberlyst A21 (40 g) y la mezcla se agitó durante 20 horas a 25 °C. Después de una filtración y lavado con etanol (2 x 200 ml) se retiró el disolvente en vacío. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

C-[4-(morfolin-4-il-fenil-metil)-ciclohexil]-metilamina (NR^1R^2 = morfolina, R^3 = fenilo) A18

A una mezcla de reacción de hidruro de litio-aluminio (77 mmol) en THF absoluto (400 ml) se le añadió gota a gota a 60 °C la oxima (38,5 mmol) en THF (90 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C. A continuación se añadió lentamente agua (100 ml) a 10 °C y la mezcla de reacción se filtró a través de sílice. El residuo de filtración se lavó con acetato de etilo y el disolvente de las fases orgánicas reunidas se separó en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (5-10% metanol / diclorometano).

4-(1-morfolino-3-fenilpropil)ciclohexanocarbaldehído (NR^1R^2 = morfolina, R^3 = fenetilo)

A una suspensión de cloruro de (metoxitriphenil)fosfonio (0,1 mol) en THF absoluto (150 ml) se le añadió gota a gota, bajo argón a 0 °C, una solución de terc.-butilato de potasio (0,1 mol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación se añadió gota a gota a 25 °C la cetona (0,06 mol) en THF absoluto (100 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después de añadir HCl 6 N a 0-5 °C y agitar durante 1 hora, se extrajo con acetato de etilo (10 x 50 ml). A continuación, la fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con lejía de sosa 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na_2SO_4 y se filtraron. El disolvente se retiró en vacío y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

4-(1-morfolino-3-fenilpropil)ciclohexanocarbaldehidoxima (NR^1R^2 = morfolina, R^3 = fenetilo)

A una solución de la cetona (40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol) en etanol absoluto (200 ml) se le añadió Amberlyst A21 (40 g) y la mezcla se agitó durante 20 horas a 25 °C. Después de una filtración y lavado con etanol (2 x 200 ml) se retiró el disolvente en vacío. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

C-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexil]-metilamina (NR^1R^2 = morfolina, R^3 = fenetilo) A19

A una mezcla de reacción de hidruro de litio-aluminio (77 mmol) en THF absoluto (400 ml) se le añadió gota a gota a 60 °C la oxima (38,5 mmol) en THF (90 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C. A continuación se añadió lentamente agua (100 ml) a 10 °C y la mezcla de reacción se filtró a través de sílice. El residuo de filtración se lavó con acetato de etilo y el disolvente de las fases orgánicas reunidas se separó en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (5-10% metanol / diclorometano).

4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)ciclohexanocarbaldehído (NR^1R^2 = pirrolidina, R^3 = fenetilo)

A una suspensión de cloruro de (metoxitriphenil)fosfonio (0,1 mol) en THF absoluto (150 ml) se le añadió gota a gota, bajo argón a 0 °C, una solución de terc.-butilato de potasio (0,1 mol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación se añadió gota a gota a 25 °C la cetona (0,06 mol) en THF absoluto (100 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después de añadir HCl 6 N a 0-5 °C y agitar durante 1 hora, se extrajo con acetato de etilo (10 x 50 ml). A continuación, la fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con lejía de sosa 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na_2SO_4 y se filtraron. El disolvente se retiró en vacío y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)ciclohexanocarbaldehidoxima (NR^1R^2 = pirrolidina, R^3 = fenetilo)

A una solución de la cetona (40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol) en etanol absoluto (200 ml) se le añadió Amberlyst A21 (40 g) y la mezcla se agitó durante 20 horas a 25 °C. Después de una filtración y lavado con etanol (2 x 200 ml) se retiró el disolvente en vacío. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

C-[4-(fenil-pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexil]-metilamina ($\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{pirrolidina}$, $\text{R}^3 = \text{fenetilo}$) A20

A una mezcla de reacción de hidruro de litio-aluminio (77 mmol) en THF absoluto (400 ml) se le añadió gota a gota a 60 °C la oxima (38,5 mmol) en THF (90 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C. A continuación se añadió lentamente agua (100 ml) a 10 °C y la mezcla de reacción se filtró a través de sílice. El residuo de filtración se lavó con acetato de etilo y el disolvente de las fases orgánicas reunidas se separó en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (5-10% metanol / diclorometano).

4-(3-fenil-1-(pirrolidin-1-il)propil)ciclohexanocarbaldehído ($\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{pirrolidina}$, $\text{R}^3 = \text{fenilo}$)

A una suspensión de cloruro de (metoxitriphenil)fosfonio (0,1 mol) en THF absoluto (150 ml) se le añadió gota a gota, bajo argón a 0 °C, una solución de terc.-butilato de potasio (0,1 mol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación se añadió gota a gota a 25 °C la cetona (0,06 mol) en THF absoluto (100 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después de añadir HCl 6 N a 0-5 °C y agitar durante 1 hora, se extrajo con acetato de etilo (10 x 50 ml). A continuación, la fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con lejía de sosa 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na_2SO_4 y se filtraron. El disolvente se retiró en vacío y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

4-(3-fenil-1-(pirrolidin-1-il)propil)ciclohexanocarbaldehidoxima ($\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{pirrolidina}$, $\text{R}^3 = \text{fenilo}$)

A una solución de la cetona (40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol) en etanol absoluto (200 ml) se le añadió Amberlyst A21 (40 g) y la mezcla se agitó durante 20 horas a 25 °C. Después de una filtración y lavado con etanol (2 x 200 ml) se retiró el disolvente en vacío. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

C-[4-(3-fenil-1-pirrolidin-1-il-propil)-ciclohexil]-metilamina ($\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{pirrolidina}$, $\text{R}^3 = \text{fenilo}$) A21

A una mezcla de reacción de hidruro de litio-aluminio (77 mmol) en THF absoluto (400 ml) se le añadió gota a gota a 60 °C la oxima (38,5 mmol) en THF (90 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60 °C. A continuación se añadió lentamente agua (100 ml) a 10 °C y la mezcla de reacción se filtró a través de sílice. El residuo de filtración se lavó con acetato de etilo y el disolvente de las fases orgánicas reunidas se separó en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (5-10% metanol / diclorometano).

Síntesis de los aminoetilciclohexanos

Los aminoetilciclohexanos se prepararon mediante reacciones de tres etapas a partir de los ciclohexilaldehídos correspondientemente sustituidos mediante prolongación de cadena (Wittig) y reacción con clorhidrato de hidroxilamina y desdoblamiento subsiguiente con hidruro de litio-aluminio.

[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetaldehído ($\text{R}^3 = \text{fenilo}$)

Un cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (38,39 g, 0,112 mol) se suspendió en THF absoluto (150 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con terc.-butilato de potasio (12,56 g, 0,112 mol) disuelto en THF absoluto (120 ml) y a continuación se agitó durante 15 minutos a 0 °C (la solución se tiñó de color naranja oscuro).

Después se añadió gota a gota a TA el aldehído (18,4 g, 0,075 mol) disuelto en THF absoluto (120 ml) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Bajo enfriamiento con agua helada, la mezcla se hidrolizó gota a gota con agua (50 ml) y HCl 6 N (150 ml). Después de 1 hora de agitación a TA, se extrajo con éter dietílico (10 x 100 ml). La fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo por agitación con acetato de etilo (3 x 80 ml), se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con acetato de etilo / ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 16,31 g (84%), aceite.

^{13}C -NMR (CDCl_3): 25,30; 25,92; 29,04; 29,19; 29,74; 30,86; 32,99; 33,02; 35,98; 38,31 (C_4); 41,42; 42,06; ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 48,04; 51,24; 71,82; 75,47 (CH); 126,64 (C_{arom}); 126,68 (C_{arom}); 127,39 (C_{arom}); 127,46 (C_{arom}); 129,15 (C_{arom}); 136,20 (C_{arom}); 137,11 (C_{arom}); 202,27; 202,37 (CHO).

[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetaldehído-oxima ($\text{R}^3 = \text{fenilo}$)

El carbaldehído (11,04 g, 42,5 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,44 g, 64 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (150 ml) y se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (30 g) y la mezcla se agitó a TA durante 4 horas. El intercambiador de iones se filtró y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 11,66 g (100%).

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,41; 25,57; 28,87; 29,11; 30,92; 30,97; 32,33; 32,99; 33,67; 35,99; 36,10; 38,59 (C₄); 41,31; 41,40; 42,11; 42,14 (N(CH₃)₂); 71,74; 75,63 (CH); 126,71 (C_{arom}); 127,46 (C_{arom}); 129,26 (C_{arom}); 137,26 (C_{arom}); 150,95; 151,37; 151,56 (C=N-O).

2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etilamina (R³ = fenilo) A22

- 5 Bajo argón se mezcló THF absoluto (400 ml) con LiAlH₄ (3,22 g, 85 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (11,66 g, 42,5 mmol) disuelta en THF (80 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (100 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución de reacción se aspiró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con THF. Las soluciones de THF reunidas se concentraron en vacío, el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). La fase orgánica se
- 10 secó mediante sulfato de sodio y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 9,15 g (83%), aceite.

¹³C-NMR (CDCl₃): 25,58; 26,08; 29,16; 29,21; 30,39; 31,10; 32,49; 33,16; 33,33; 35,54; 36,22; 38,80 (C₄); 40,32; 41,36; 41,50; 42,11; (N(CH₃)₂); 71,77; 75,66 (CH); 126,52 (C_{arom}); 127,31 (C_{arom}); 127,38 (C_{arom}); 129,18 (C_{arom}); 139,39 (C_{arom}); 137,41 (C_{arom}).

- 15 **[4-(dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil)-ciclohexil]-acetaldehído (R³ = 4-fluorofenilo)**

Un 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 *terc.*-butilato de potasio (14,25 g, 127 mmol) disuelto en THF absoluto (130 ml) y a continuación se agitó durante 15 minutos a 0 °C.

- 20 Después se añadió gota a gota a TA el aldehído (22,3 g, 85 mmol) disuelto en THF absoluto (130 ml) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Bajo enfriamiento con agua helada, la mezcla se hidrolizó gota a gota con agua (80 ml) y HCl 6 N (200 ml). Después de 1 hora de agitación a TA, se extrajo diez veces con éter dietílico (100 ml en cada caso). La fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo tres veces por agitación con acetato de etilo (100 ml en cada caso), se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con acetato de etilo / ciclohexano (1:1).

- 25 Rendimiento: 15,8 g (67%).

¹³C-NMR (CDCl₃): 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-(4-fluorofenil)-metil)-ciclohexil]-acetaldehidoxima (R³ = 4-fluorofenilo)

- 30 El carbaldehído (5,30 g, 20,0 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,08 g, 30 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (90 ml) y se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (14,8 g) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. El intercambiador de iones se filtró y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con EE / ciclohexano (2:1).

- 35 Rendimiento: 3,50 g (60%).

2-[4-(dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil)-ciclohexil]-etilamina (R³ = 4-fluorofenilo) A23

- 40 Bajo argón se mezcló THF absoluto (450 ml) con LiAlH₄ (2,35 g, 62 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (9,10 g, 31,0 mmol) disuelta en THF (75 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (160 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución de reacción se aspiró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con THF. Las soluciones de THF reunidas se concentraron en vacío, el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 6,80 g (79%), aceite.

- 45 ¹³C-NMR (CDCl₃): 25,32; 26,03; 28,94; 29,08; 30,37; 31,06; 32,39; 32,90; 33,07; 33,26; 35,50; 37,81; 38,80 39,78 (C₄); 41,33; 41,42; 42,09 (N(CH₃)₂); 71,11; 74,89 (CH); 114,03; 114,11; 130,32; 130,40; 132,19; 133,18; 133,21; 160,27; 162,69.

[4-(dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil)-ciclohexil]-acetaldehído (R³ = 3-fluorofenilo)

- 50 Un 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 *terc.*-butilato de potasio (8,75 g, 78 mmol) disuelto en THF absoluto (90 ml) y a continuación se agitó durante 15 minutos a 0 °C.

Después se añadió gota a gota a TA el aldehído (13,69 g, 52 mmol) disuelto en THF absoluto (90 ml) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Bajo enfriamiento con agua helada, la mezcla se hidrolizó gota a gota con agua (50 ml) y HCl 6 N (150 ml). Después de 1 hora de agitación a TA, se extrajo diez veces con éter dietílico (50 ml en cada caso). La fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo tres veces por agitación con acetato de etilo (100 ml en cada caso), se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con acetato de etilo / ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 12,61 g (87%).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 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-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexil}-acetaldehidoxima (R^3 = 3-fluorofenilo)

El carbaldehído (7,18 g, 25,8 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,71 g, 39 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (90 ml) y se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (20 g) y la mezcla se agitó a TA durante 20 horas. El intercambiador de iones se filtró y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 7,54 g (100%).

2-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexil}-etilamina (R^3 = 3-fluorofenilo) A24

Bajo argón se mezcló THF absoluto (300 ml) con LiAlH_4 (1,97 g, 52 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (7,54 g, 25,8 mmol) disuelta en THF (70 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (100 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución de reacción se aspiró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con THF. Las soluciones de THF reunidas se concentraron en vacío, el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 6,3 g (88%), aceite.

^{13}C -NMR (CDCl_3): 25,28; 25,84; 28,87; 28,98; 30,28; 32,30; 32,93; 33,13; 35,38; 36,16; 37,81; 38,69 (C_4); 39,69; 41,20; 41,37; 41,94 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 71,29; 75,11 (CH); 113,14; 113,18; 113,38; 115,41; 115,62; 124,73; 128,44; 128,53; 139,25; 140,27; 140,33; 160,91; 163,34.

{4-[(4-clorofenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-acetaldehído (R^3 = 4-clorofenilo)

Un 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 *terc.*-butilato de potasio (8,19 g, 73 mmol) disuelto en THF absoluto (90 ml) y a continuación se agitó durante 15 minutos a 0 °C.

Después se añadió gota a gota a TA el aldehído (13,86 g, 49 mmol) disuelto en THF absoluto (90 ml) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Bajo enfriamiento con agua helada, la mezcla se hidrolizó gota a gota con agua (50 ml) y HCl 6 N (150 ml). Después de 1 hora de agitación a TA, se extrajo diez veces con éter dietílico (50 ml en cada caso). La fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo tres veces por agitación con acetato de etilo (100 ml en cada caso), se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con acetato de etilo / ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 12,07 g (84%).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 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-(4-clorofenil)-metil]-ciclohexil}-acetaldehidoxima (R^3 = 4-clorofenilo)

El carbaldehído (6,72 g, 22,8 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,36 g, 34 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (90 ml) y se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (16 g) y la mezcla se agitó a TA durante 20 horas. El intercambiador de iones se filtró y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 7,04 g (100%).

2-[4-(dimetilamino-(4-clorofenil)-metil)-ciclohexil]-etilamina ($R^3 = 4$ -clorofenilo) A25

Bajo argón se mezcló THF absoluto (300 ml) con $LiAlH_4$ (1,73 g, 45,6 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (7,04 g, 22,8 mmol) disuelta en THF (60 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (100 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución de reacción se aspiró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con THF. Las soluciones de THF reunidas se concentraron en vacío, el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 5,76 g (86%), aceite.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 25,67; 26,35; 29,23; 29,44; 30,74; 31,39; 33,41; 33,61; 35,86; 36,71; 38,20; 39,18; 40,17; 40,67; 41,72; 41,81; 42,50 ($N(CH_3)_2$); 71,59; 75,37; 127,86; 127,95; 130,70; 132,52; 135,38; 136,45.

{4-[dimetilamino-tiofen-2-il-metil]-ciclohexil}-acetaldehído ($R^3 = 2$ -tienilo)

Un 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 durante 15 minutos a 0 °C.

Después se añadió gota a gota a TA el aldehído (14,08 g, 56 mmol) disuelto en THF absoluto (100 ml) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Bajo enfriamiento con agua helada, la mezcla se hidrolizó gota a gota con agua (50 ml) y HCl 6 N (150 ml). Después de 1 hora de agitación a TA, se extrajo diez veces con éter dietílico (50 ml en cada caso). La fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo tres veces por agitación con acetato de etilo (100 ml en cada caso), se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con acetato de etilo / ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 11,48 g (77%).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 25,80$; 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-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-acetaldehídoxima ($R^3 = 2$ -tiofeno)

El carbaldehído (6,3 g, 23,7 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,5 g, 36 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (90 ml) y se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (20 g) y la mezcla se agitó a TA durante 20 horas. El intercambiador de iones se filtró y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 6,64 g (100%).

2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etilamina ($R^3 = 4$ -tiofeno) A26

Bajo argón se mezcló THF absoluto (250 ml) con $LiAlH_4$ (1,78 g, 47 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (6,64 g, 23,7 mmol) disuelta en THF (60 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (100 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución de reacción se aspiró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con THF. Las soluciones de THF reunidas se concentraron en vacío, el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 5,62 g (89%), aceite.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 25,97; 26,13; 28,72; 28,79; 30,15; 30,23; 30,74; 32,61; 32,90; 35,32; 38,22; 39,70; 40,09; 40,69; 40,84; 41,26 ($N(CH_3)_2$); 70,14; 123,56; 123,60; 125,86; 126,21; 126,23; 139,70; 140,24.

[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-acetaldehído ($R^3 =$ fenetilo)

Un 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 durante 15 minutos a 0 °C.

Después se añadió gota a gota a TA el aldehído (27,0 g, 98 mmol) disuelto en THF absoluto (150 ml) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Bajo enfriamiento con agua helada, la mezcla se hidrolizó gota a gota con agua (102 ml) y HCl 6 N (240 ml). Después de 1 hora de agitación a TA, se extrajo cinco veces con éter dietílico (200 ml en cada caso). La fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo tres veces por agitación con acetato de etilo (200 ml en cada caso), se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con acetato de etilo / ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 18,1 g (64%).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 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.

[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-acetaldehidoxima (R^3 = fenetilo)

5 El carbaldehído (12,6 g, 44,0 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,60 g, 66,0 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (200 ml) y se mezclaron con intercambiador de iones básico Amberlyst A21 (32 g) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. El intercambiador de iones se filtró y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró y el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

10 Rendimiento: 13,3 g (100%).

{1-[4-(2-amino-etil)-ciclohexil]-3-fenil-propil}-dimetilamina (R^3 = fenetilo) A27

15 Bajo argón se mezcló THF absoluto (600 ml) con LiAlH_4 (4,25 g, 112 mmol), la mezcla se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima (17,1 g, 56,0 mmol) disuelta en THF (150 ml). Después de 4 horas de agitación a 60 °C se añadió agua (360 ml) gota a gota bajo enfriamiento con baño de hielo (10 °C) y la solución de reacción se aspiró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con THF. Las soluciones de THF reunidas se concentraron en vacío, el residuo se ajustó a un valor pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (5 x 100 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 16,2 g (100%), aceite.

20 ^{13}C -NMR (CDCl_3): 25,67; 26,44; 29,07; 29,16; 30,05; 30,22; 31,32; 31,80; 33,30; 35,24; 35,37; 37,26; 39,77; 40,30; 40,85; 41,15; 41,40 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 65,61; 68,29; 125,53; 127,68; 128,16; 128,200; 142,91.

Síntesis de los derivados de piperidina

25 Para los derivados de piperidina se partió del éster metílico de ácido isonipecotínico comercialmente disponible, que primero se protegió con N para reducir a continuación la función éster y obtener el aldehído. La incorporación del radical N,N-dimetil(aril)metanoamina tuvo lugar análogamente a los derivados de ciclohexilamina. Después de la desprotección se obtuvo el producto deseado.

1-(4-metoxibencil)piperidina-4-carboxilato de metilo

30 A una solución de éster metílico de ácido isonipecotínico (1,00 g, 6,98 mmol) y trietilamina (1,40 g, 14 mmol) en THF (30 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 4-metocibencilo (1,10 g, 6,98 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas a 60 °C. A continuación, la mezcla de reacción se combinó con solución de bicarbonato de sodio al 5% (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con ciclohexano / acetato de etilo (2:1).

Rendimiento: 1,23 g (67%) de 1-(4-metoxibencil)piperidina-4-carboxilato de metilo.

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1,53 (dq, 2H); 1,77 (dd, 2H); 1,93 (dt, 2H); 2,28 (tt, 1H); 2,71 (td, 2H); 3,35 (s, 2H); 3,58 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 6,86 (d, 2H); 7,17 (d, 2H).

35 **1-(4-metoxibencil)piperidina-4-carbaldehído**

40 A una solución de 1-(4-metoxibencil)piperidina-4-carboxilato de metilo (1,23 g, 4,68 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió gota a gota, bajo argón a -78 °C, una solución 1,5 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (3,12 ml, 4,68 mmol) en un plazo de 30 minutos y a continuación la mezcla se agitó durante 30 minutos a dicha temperatura. Después se añadió gota a gota metanol (15 ml) de tal modo que la temperatura interior se mantuvo en -78 °C antes de calentar la mezcla lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combinó con solución saturada de cloruro de sodio (20 ml) y la suspensión se filtró a través de arena de mar. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con ciclohexano / acetato de etilo (1:3).

Rendimiento: 750 mg (69%) de 1-(4-metoxibencil)piperidina-4-carbaldehído.

45 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1,47 (dtd, 2H); 1,78 (m, 2H); 2,00 (dt, 2H); 2,27 (m, 1H); 2,66 (td, 2H); 3,36 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 6,86 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 9,57 (s, 1 H).

2-(dimetilamino)-2-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)acetonitrilo (R^1, R^2 = metilo)

50 A una mezcla de ácido clorhídrico 4 N (1,2 ml) y metanol (5 ml) se le añadió bajo enfriamiento con hielo una solución acuosa de dimetilamina al 40% (2,66 ml, 21 mmol), 1-(4-metoxibencil)piperidina-4-carbaldehído (750 mg, 3,2 mmol) y cianuro de potasio (688 mg, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 días a temperatura ambiente.

Después se combinó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 875 mg (95%) de 2-(dimetilamino)-2-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)acetonitrilo.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,22-1,29 (m, 2H); 1,57 (ddt, 1H); 1,76-1,97 (m, 4H); 2,18 (s, 6H); 2,73-2,88 (m, 3H); 3,36 (s, 3H); 3,73 (s, 2H); 6,85 (d, 2H); 7,16 (d, 2H).

(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)-N,N-dimetil(fenil)metanoamina (R^1 , R^2 = metilo, R^3 fenilo)

10 A una solución de 2-(dimetilamino)-2-(1-(4-metoxibencil)-piperidin-4-il)acetonitrilo (875 mg, 3,0 mmol) en THF (20 ml) enfriada con hielo se le añadió gota a gota una solución 2 M de cloruro de fenilmagnesio en THF (3,75 ml, 7,5 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después, la solución de reacción se mezcló con solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con cloroformo / metanol / trietilamina (9:1:0,1).

Rendimiento: 832 mg (82%) de 1-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)-N,N-dimetil-1-fenilmetanoamina.

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,84-1,18 (m, 3H); 1,74-1,89 (m, 4H); 1,99 (s, 6H); 2,68 (d, 1 H); 2,80 (d, 1 H); 3,07 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 3,32 (s, 2H); 3,71 (s, 3H); 6,84 (d, 2H); 7,15 (q, 4H); 7,21-7,33 (m, 3H).

4-((dimetilamino)(fenil)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (R^1 , R^2 = metilo, R^3 = fenilo)

20 Una solución de 1-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)-N,N-dimetil-1-fenilmetanoamina (3,00 g, 8,86 mmol) en DCM (50 ml) se mezcló con éster bencílico de ácido clorofórmico (1,50 g, 1,25 ml, 8,86 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se combinó con solución de bicarbonato de sodio (40 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con cloroformo / metanol / trietilamina (100:5:1).

Rendimiento: 2,32 g (74%) de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo.

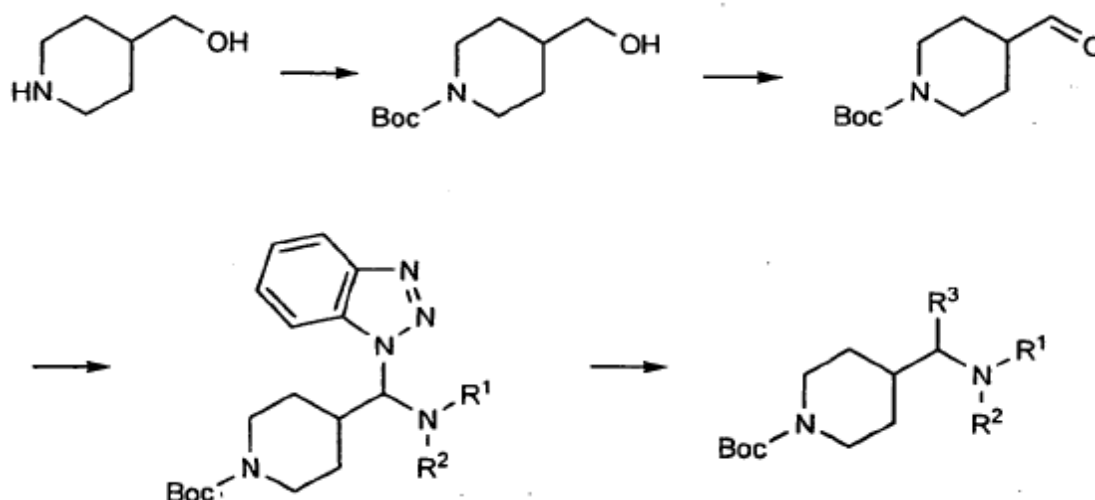
25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,82 (ddd, 2H); 0,97 (ddd, 2H); 1,27 (d, 1H); 2,00 (s, 6H); 2,69-2,84 (m, 2H); 3,11 (d, 1 H); 3,89 (d, 1H); 4,03 (d, 1H); 5,03 (s, 2H); 7,14 (m, 2H); 7,20-7,35 (m, 8H).

N,N-dimetil-1-fenil-1-(piperidin-4-il)metanoamina (R^1 , R^2 = metilo, R^3 = fenilo) A28

30 Una solución de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (2,32 g, 6,58 mmol) en ácido acético (20 ml) se mezcló con ácido bromhídrico al 33% en ácido acético glacial (20 ml) y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Mediante la adición de éter dietílico se precipitó un sólido. La solución sobrenadante se decantó. Al residuo se le añadió de forma repetitiva éter dietílico, que se decantó de nuevo en cada caso. El residuo se secó en vacío, se disolvió en metanol (20 ml), se mezcló con un intercambiador de iones muy básico Dowex 1 x2-200 y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se filtró, el residuo de filtración se lavó con metanol y el filtrado se concentró en vacío.

Rendimiento: 1,09 g (76%) de N,N-dimetil-1-fenil-1-(piperidin-4-il)metanoamina.

35 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,06 (ddd, 1H); 1,23 (td, 2H); 1,72 (br s, 1 H); 1,99 (s, 6H); 2,20 (dd, 1H); 2,66 (dt, 1H); 2,77 (dt, 1H); 3,03 (d, 1H); 3,10 (d, 1 H); 3,17 (d, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,25 (m, 1H); 7,34 (m, 2H).



4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo

A una solución de 4-(hidroximetil)piperidina en DCM se le añadió a 0 °C, bajo atmósfera de gas inerte, trietilamina (1,5 equivalentes) y anhídrido Boc (1,2 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 25 °C. Después de añadir DCM, la fase orgánica se separó y se lavó con agua y solución acuosa saturada de NaCl. Después de secar la fase orgánica mediante Na₂SO₄ y filtrarla, el disolvente se retiró en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (30% acetato de etilo / hexano).

4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc.-butilo

A una solución de cloruro de oxalilo (1,1 equivalentes) en CH₂Cl₂ seco se le añadió bajo atmósfera de gas inerte DMSO (2,2 equivalentes) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una solución de N-Boc-4-piperidina-metanol (1 equivalente) en DCM seco y se agitó durante 2 horas. Después de añadir trietilamina (2,5 equivalentes) se dejó que la solución de reacción se calentara a TA, ésta se mezcló con solución acuosa saturada de NH₄Cl y con DCM. La fase orgánica separada se lavó con agua y solución acuosa saturada de NaCl. Después de secar la fase orgánica mediante Na₂SO₄ y filtrarla, el disolvente se retiró en vacío. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

4-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)(morfolino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo

El aldehído (23,4 mmol), morfolina (23,4 mmol) y 1H-benzotriazol (23,4 mmol) se calentaron en benceno (60 ml) durante 16 horas bajo reflujo y el agua de reacción formada se evacuó a través de un separador de agua. El benceno se retiró en vacío y el residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa.

4-(morfolino(fenil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo (NR¹R² = morfolina, R³ = fenilo) X1

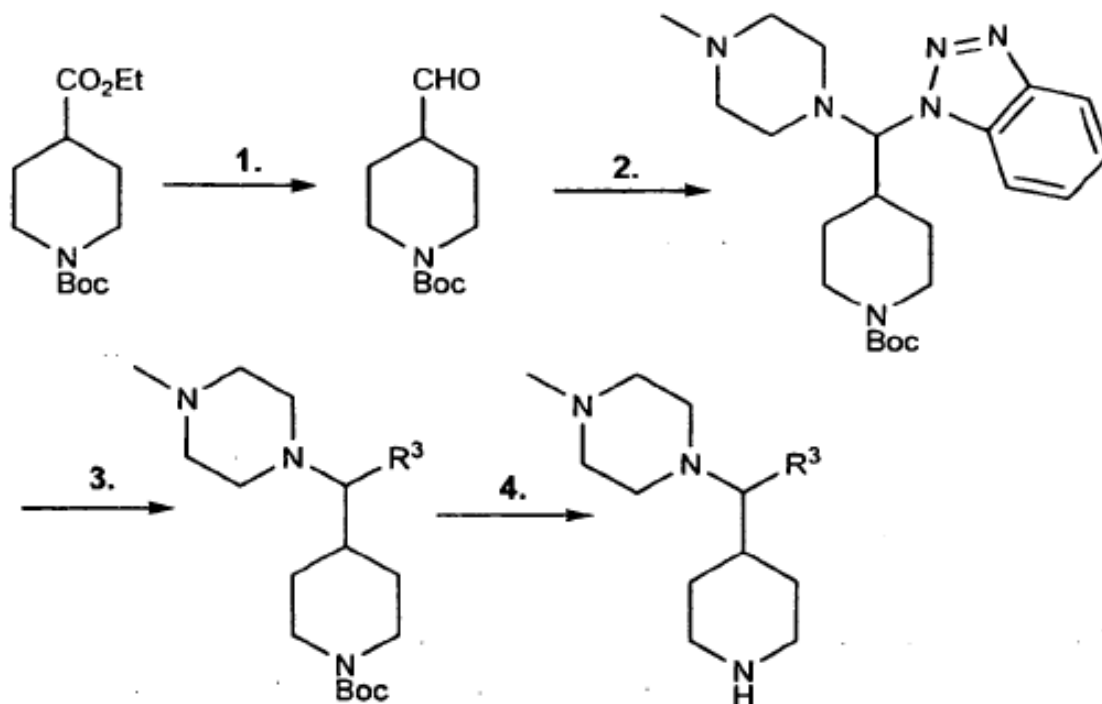
A una solución del reactivo de Grignard (47,1 mmol) en THF se le añadió gota a gota una solución del aducto de benzotriazol (23,5 mmol) en THF y la mezcla se agitó durante 16 horas a 25 °C. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, se mezcló con solución acuosa saturada de NH₄Cl y a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de NaCl. Después de secar la fase orgánica mediante Na₂SO₄ y filtrarla, el disolvente se retiró en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (2-5% metanol / diclorometano).

4-(morfolino(bencil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo (NR¹R² = morfolina, R³ = bencilo) X2

A una solución del reactivo de Grignard (47,1 mmol) en THF se le añadió gota a gota una solución del aducto de benzotriazol (23,5 mmol) en THF y la mezcla se agitó durante 16 horas a 25 °C. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, se mezcló con solución acuosa saturada de NH₄Cl y a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de NaCl. Después de secar la fase orgánica mediante Na₂SO₄ y filtrarla, el disolvente se retiró en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (2-5% metanol / diclorometano).

Mediante desdoblamiento ácido del grupo Boc se obtuvieron las aminas **A29** y **A30** a partir de X1 y X2.

Síntesis de los componentes amínicos A31 - A35



Etapa 1. A una solución de éster 1-terc-butilester-4-etílico de ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (15 mmol) en tolueno seco (20 ml) se le añadió gota a gota, bajo atmósfera de argón a -70°C , hidruro de diisobutilaluminio (15,3 mmol, solución 1,5 M en tolueno) y la mezcla se agitó durante 2 horas a dicha temperatura. Una vez completa la reacción (control DC) se añadió metanol (20 ml) a -70°C y la carga de reacción se calentó a TA. Se añadió una solución saturada de cloruro de sodio (30 ml) y la mezcla se filtró a través de gel de sílice. Se lavó con acetato de etilo, la fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, a continuación se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron. El producto crudo se utilizó posteriormente sin ninguna purificación adicional.

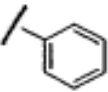
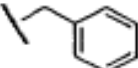
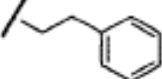
Etapa 2. Un 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (15 mmol), N-metilpiperazina (15 mmol) y benzotriazol (15 mmol) en benceno (60 ml) se calentaron bajo reflujo en el separador de agua según Dean-Stark. A continuación se retiró el disolvente bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se utilizó posteriormente sin ninguna purificación adicional.

Etapa 3. A una solución del reactivo de Grignard correspondiente en THF (60 mmol) se le añadió gota a gota a 0°C 4-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (12 mmol) en THF. La mezcla de reacción se calentó a 25°C y se agitó durante 16 horas a esa temperatura (control DC). A continuación se enfrió a 0°C , se mezcló con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se secó mediante sulfato de sodio. Después se retiró el disolvente y el producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM / metanol, 98 : 2 $\rightarrow$ 95 : 5).

Etapa 4. El compuesto protegido con Boc se mezcló a 0°C con TFA (20% en DCM, 5 ml/mmol) y a continuación se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente (control DC). Se retiró todo el disolvente y el producto crudo (sal TFA) se utilizó posteriormente sin ninguna purificación adicional.

Los siguientes componentes amínicos se prepararon de acuerdo con el procedimiento arriba descrito:

	Nombre	R ³
A31	1-((3-fluorofenil)(piperidin-4-il)metil)-4-metilpiperazina	
A32	1-((4-fluorofenil)(piperidin-4-il)metil)-4-metilpiperazina	

	Nombre	R ³
A33	1-metil-4-(fenil(piperidin-4-il)metil)piperazina	
A34	1-metil-4-(2-fenil-1-(piperidin-4-il)etil)piperazina	
A35	1-metil-4-(3-fenil-1-(piperidin-4-il)propil)piperazina	

b) Preparación de los componentes ácidos

Ejemplos de los componentes ácidos (Tabla 2)

- 5 **S1** ácido 2-(2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il) acético
- S2** ácido 2-(2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)fenil)acético
- S3** ácido 3-((3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)metil)benzoico
- S4** ácido 2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)benzoico
- S5** ácido 2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxílico
- S6** ácido 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)indolin-2-carboxílico
- 10 **S7** ácido 1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-carboxílico
- S8** ácido 2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)acético
- S9** ácido 1-(4-metoxi-N-metilfenilsulfonamido)ciclohexanocarboxílico
- S10** ácido 5 -(2,4,6-tricloro-N-metilfenilsulfonamido)pentánico
- S11** ácido 2-(1-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxopiperazin-2-il)acético
- 15 **S12** ácido 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-il) acético
- S13** ácido 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)acético
- S14** ácido 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)acético
- S15** ácido 2-(2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acético
- S16** ácido 3-(naftalin-2-sulfonamido)-3-fenilpropiónico
- 20 **S17** ácido 3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)propiónico

Síntesis de ácido 2-(2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-acético S1

25 A una solución agitada de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (20,80 g, 156 mmol) en DCM (400 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (30,6 g, 172 mmol) en porciones a lo largo de 15 minutos. La solución de reacción se agitó hasta que se completó la reacción del educto (control DC). A continuación se añadió NaOH (100 ml de una solución acuosa al 30%) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (200 ml). El producto se extrajo con HCl (solución acuosa al 10%, 2 x 200 ml) y las soluciones acuosas ácidas reunidas se lavaron con DCM. A continuación se ajustó a un valor básico con amoníaco (pH 9) y el aceite separado se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Después secarlo mediante sulfato de sodio, el producto se concentró y se obtuvo un aceite amarillo.

30 Rendimiento: (20,0 g, 98%).

Ácido 2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acético

Una 3,4-dihidroisoquinolina (20,0 g, 152 mmol) y ácido malónico (15,9 g, 152 mmol) se mezclaron a fondo a temperatura ambiente. La mezcla se sumergió en un baño de aceite precalentado a 120 °C y continuó mezclando manualmente.

Treinta minutos después ya no se observaba desprendimiento de gases y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El residuo sólido (29,0 g) se recrystalizó directamente a partir de 2-propanol acuoso.

Rendimiento: 16,2 g, 56%.

Éster metílico de ácido 2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acético

5 Un ácido 2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acético (7,90 g, 41,3 mmol) se disolvió en metanol (200 ml) y se mezcló con H₂SO₄ (4,4 ml, 82,6 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se calentó bajo reflujo y, una vez finalizada la reacción, se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. El metanol se retiró en vacío y el residuo formado se recogió en acetato de etilo (200 ml). La solución se lavó con solución de NaHCO₃ saturada (150 ml), se secó (sulfato de sodio) y se concentró.

10 Rendimiento: 7,50 g (88%).

2-(2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-acetato de metilo

15 Un éster metílico de ácido 2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acético (7,49 g, 36,5 mmol) se disolvió en metanol (200 ml) y se mezcló con trietilamina (11,7 ml, 83 mmol). La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (8,14 g, 33,2 mmol) en DCM (100 ml). Tres horas después se añadió HCl 0,5 M (100 ml). Después de separar las fases, la fase orgánica se lavó con agua, se secó (sulfato de sodio) y se concentró. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano / acetato de etilo 4:1).

Rendimiento: 14,84 g de ácido 2-(2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-acético S1.

20 Una mezcla de 2-(2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-acetato de metilo (14,84 g, 33,2 mmol), THF (200 ml) y agua (120 ml) se agitó a temperatura ambiente. Cuatro horas después se añadió de nuevo solución acuosa de NaOH (6 M, 60 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió una solución 6 M de HCl (125 ml) y DCM (400 ml). Después de separar las fases, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó (sulfato de sodio) y se concentró. Para la purificación se recrystalizó a partir de 2-propanol.

Rendimiento: 11,30 g.

Ácido 2-(2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)fenil)acético S2

30 A una solución de ácido 2-aminofenilacético (7,2 g, 47,6 mmol) en metanol (150 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (5,2 ml, 71,4 mmol) bajo agitación y enfriamiento con hielo. La carga de reacción se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. La solución de reacción se concentró y los restos del cloruro de tionilo se retiraron mediante arrastre con tolueno y DCM. Se obtuvieron 10,3 g (impurificados con educto) en forma de un sólido marrón. El producto crudo se utilizó posteriormente sin ninguna purificación adicional.

Éster metílico de ácido 2-(2-(3,4-diclorofenilsulfonamido)fenil)acético

35 El éster metílico de ácido 2-aminofenilacético (10,2 g, 39,45 mmol) se disolvió en DCM (200 ml). A continuación se añadió primero piridina (12,4 ml, 151,71 mmol) y después cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (11,8 ml, 75,87 mmol) en DCM (50 ml). La solución de reacción se agitó a lo largo de la noche y a continuación se diluyó con DCM, se lavó sucesivamente con solución 0,5 M de KHSO₄, solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se secó mediante sulfato de sodio y se concentró. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM).

Rendimiento: 14,3 g (96%).

Éster metílico de ácido 2-(2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonilamido)fenil)-acético

40 El éster metílico de ácido 2-(2-(3,4-diclorofenilsulfonamido)fenil)acético (14,3 g, 38,21 mmol) y yoduro de metilo (8,2 ml, 132,25 mmol) se disolvieron en acetona (300 ml), se mezclaron con K₂CO₃ (7,3 g, 52,90 mmol) y la mezcla se agitó a lo largo de la noche a 40 °C en un matraz cerrado. Después de enfriar la suspensión, ésta se filtró, se concentró, se filtró a través de gel de sílice (eluyente DCM) y se concentró.

Rendimiento: 15,3 g.

Ácido 2-(2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)fenil)acético S2

45 El éster metílico de ácido 2-(2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonilamido)fenil)-acético (13,7 g, 34,26 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol / dioxano / NaOH 4 M (15/4/1) (266 ml, 52,92 mmol NaOH) y a continuación se añadió más NaOH 4 M (39,7 ml, 158,76 mmol). La solución clara resultante se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche y a continuación se concentró en vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con KHSO₄ 0,5 M. La fase

acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron mediante sulfato de sodio y se concentraron.

Rendimiento: 13,0 g.

Síntesis de ácido 3-((3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)metil)benzoico S3

5 3,4-dicloro-N-metilbencenosulfonamida

Un clorhidrato de metilamina (5,5 g, 81,46 mmol) se disolvió en DCM (300 ml) y se mezcló con Et₃N (40 ml, 285,11 mmol). A continuación, la solución de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (20,00 g, 81,46 mmol) disuelto en DCM (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche (control DE, gel de sílice, acetato de etilo). Una vez finalizada la reacción se añadió HCl 0,5 N, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua y se secó (sulfato de sodio). El disolvente se retiró en el rotavapor. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente heptano / acetato de etilo 4 : 1 a 2 : 1).

Rendimiento: 13,0 g (66%).

3-((3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)metil)-benzoato de metilo

15 La 3,4-dicloro-N-metilbencenosulfonamida (12,9 g, 53,72 mmol) se disolvió en acetona (200 ml) y se mezcló con K₂CO₃ (14,8 g, 107,44 mmol). A continuación se añadió (3-bromometil)benzoato de metilo (24,6 g, 107,44 mmol) y la suspensión se calentó a 40 °C a lo largo de la noche. Después de enfriarla la suspensión a temperatura ambiente, el sólido se filtró y el filtrado se concentró en el rotavapor.

La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano / acetato de etilo 4:1).

20 Rendimiento: 19,9 g (95%).

Ácido 3-((3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)metil)-benzoico S3

25 El 3-((3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)metil)benzoato de metilo (19,9 g, 51,25 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol / dioxano / NaOH 4 M (15/4/1) (384 ml, 76,88 mmol NaOH, 1,5 equivalentes) y se mezcló con más NaOH 4 M (57,7 ml, 230,63 mmol, 4,5 equivalentes). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente a lo largo de la noche, se concentró en el rotavapor. El residuo se mezcló con acetato de etilo (300 ml) y se lava con KHSO₄ 0,5 M. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (200 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron en vacío.

Se añadió de nuevo acetato de etilo, la suspensión se filtró y se concentró.

Rendimiento: 11,6 g (60%).

30 Síntesis de ácido 2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)benzoico S4

2-(3,4-diclorofenilsulfonamido)benzoato de metilo

35 Un 2-aminobenzoato de metilo (10 g, 66,2 mmol) se disolvió en DCM (100 ml) y se mezcló con piridina (8,1 ml, 99,2 mmol, 1,5 equivalentes). A continuación se añadió gota a gota a 0 °C una solución de cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (24,4 g, 99,2 mmol, 1,5 equivalentes) en DCM (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. El control DC (gel de sílice, DCM) dio como resultado una conversión completa. Una vez finalizada la reacción, la solución de reacción se diluyó con DCM (250 ml) y se lavó con KHSO₄ 0,5 M (500 ml), NaHCO₃ saturado (500 ml) y solución saturada de NaCl (500 ml). La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró en vacío. Para la purificación se filtró a través de una capa delgada de gel de sílice (gradiente: heptano / DCM (3:1) hasta DCM). Rendimiento: 21,9 g (91%).

40 2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)benzoato de metilo

El 2-(3,4-diclorofenilsulfonamido)benzoato de metilo (21,3 g, 59,1 mmol) se disolvió en acetona (300 ml) y se mezcló con K₂CO₃ (16,3 g, 118,3 mmol, 2 equivalentes). A continuación se añadió yoduro de metilo (7,4 ml, 118,3 mmol, 2 equivalentes) y la suspensión se calentó a 40 °C a lo largo de la noche. El sólido se filtró y el filtrado se concentró en el rotavapor. La purificación se llevó a cabo mediante filtración a través de gel de sílice (DCM).

45 Rendimiento: 21,8 g (98%). El producto se utilizó directamente más adelante.

Ácido 2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)benzoico S4

El 2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)benzoato de metilo (21,0 g, 56,1 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol / dioxano / NaOH 4 M (15/4/1, 420 ml, 84 mmol NaOH, 1,5 equivalentes) y se mezcló con más NaOH 4 M (63 ml, 252 mmol, 4,5 equivalentes). La solución se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche y a continuación se

concentró en el rotavapor. El residuo se mezcló con acetato de etilo (800 ml) y se lavó con KHSO_4 0,5 M (1000 ml). La fase acuosa se extrajo otras tres veces con acetato de etilo (350 ml en cada caso) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de NaCl (500 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró en vacío.

El residuo se lavó con éter diisopropílico y se secó a lo largo de la noche a 40 °C en el armario de secado.

5 Rendimiento: 18,83 g (90%).

Síntesis de ácido 2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxílico S5

2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxilato de terc.-butilo

10 A una mezcla de ciclohexanona (5,00 g, 50,9 mmol), cianoacetato de *t*-butilo (7,91 g, 56,0 mmol) y azufre (1,80 g, 56,0 mmol) en etanol (abs., 150 ml) se le añadió morfina (6,7 ml, 76 mmol). La solución de reacción se agitó a 50 °C a lo largo de la noche y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Después de filtrar la solución, el filtrado se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y solución saturada de NaCl (2 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio) y se concentró. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano / acetato de etilo = 10/1).

Rendimiento: 12,73 g (99%).

15 2-(3,4-diclorofenilsulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxilato de terc.-butilo

El 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxilato de terc.-butilo (12,26 g, 48,8 mmol) se disolvió en DCM (150 ml) y se mezcló con piridina (6,0 ml, 74 mmol). A continuación se añadió una solución de cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (8,4 ml, 54 mmol). La mezcla se calentó durante 17 horas bajo reflujo y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. A 20 continuación se separaron las fases (pH fase orgánica = 2), se lavaron con solución saturada de NaHCO_3 , se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron en vacío.

Rendimiento: (21,64 g, 97%).

2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxilato de terc.-butilo

25 El 2-(3,4-diclorofenilsulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxilato de terc.-butilo (21,64 g, 46,8 mmol) se disolvió en acetona (200 ml) y se mezcló con K_2CO_3 (12,9 g, 93,6 mmol). A continuación se añadió yoduro de metilo (5,83 ml, 93,6 mmol) y la suspensión se calentó a 40 °C a lo largo de la noche. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se añadió agua y solución saturada de NaCl y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y el producto se purificó mediante cristalización a partir de metanol.

Rendimiento: (16,47 g, 74%).

30 La solución madre se concentró y se obtuvo más producto mediante cristalización a partir de metanol.

Rendimiento: 1,57 g, 7%.

Rendimiento total: 18,04 g (81%).

Ácido 2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxílico S5

35 A una solución de 2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxilato de terc.-butilo (8,00 g, 16,8 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió TFA (30 ml, 404 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La carga de reacción se concentró y el TFA restante se retiró por arrastre con tolueno, DCM y éter dietílico. El residuo se lavó dos veces con éter diisopropílico.

Rendimiento: 6,49 g, 92%.

Síntesis de ácido 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)indolin-2-carboxílico S6

40 Éster metílico de ácido indolin-2-carboxílico

A una solución de ácido indolin-2-carboxílico (24,8 g, 152,0 mmol) en metanol (500 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (12,1 ml, 167,2 mmol) bajo agitación y enfriamiento con hielo. La carga de reacción se agitó a 40 °C a lo largo de la noche. La solución de reacción se concentró y los restos del cloruro de tionilo se retiraron mediante arrastre con éter dietílico (3 veces).

45 Rendimiento: 33,5 g.

1-(3,4-diclorofenilsulfonil)indolin-2-carboxilato de metilo

El éster metílico de ácido indolin-2-carboxílico (33,0 g, 149,7 mmol) se disolvió en DCM (400 ml) y se mezcló con piridina (37,8 ml, 463,2 mmol). A continuación se añadió una solución del cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (24,1 ml, 154,4 mmol) disuelto en DCM (100 ml), se calentó bajo reflujo a lo largo de la noche y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con KHSO_4 0,5 M, solución saturada de NaHCO_3 y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano / acetato de etilo = 2:1).

Rendimiento: 50,4 g (87%).

Ácido 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)indolin-2-carboxílico S6

El 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)indolin-2-carboxilato de metilo (49,8 g, 128,92 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol / dioxano / NaOH 4 M (15/4/1) (960 ml, 193,38 mmol NaOH, 1,5 equivalentes) y se mezcló con más NaOH 4 M (145 ml, 580,14 mmol, 4,5 equivalentes). La solución se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche y a continuación se concentró en el rotavapor. El residuo se mezcló con acetato de etilo y se lavó con KHSO_4 0,5 M. La fase acuosa se extrajo otras tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de NaCl (500 ml), se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron en vacío.

El residuo se lavó con éter dietílico, se filtró y se secó.

Rendimiento: 22,3 g (46%).

Síntesis de ácido 1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-carboxílico S7**1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-carboxilato de metilo**

Un éster metílico de ácido indolin-2-carboxílico (32,7 g, 151,8 mmol) se disolvió en DCM (400 ml) y se mezcló con piridina (37,4 ml, 459,0 mmol). A continuación se añadió una solución de cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (31,6 g, 153 mmol) disuelto en DCM (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. Se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con KHSO_4 0,5 M, solución saturada de NaHCO_3 y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró en vacío.

El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano / acetato de etilo, 2:1).

Rendimiento: 47,1 g (89%).

Ácido 1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-carboxílico S7

El 1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-carboxilato de metilo (47,1 g, 135,6 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol / dioxano / NaOH 4 M (15/4/1, 1020 ml, 203,4 mmol NaOH, 1,5 equivalentes) y se mezcló con más NaOH 4 M (153 ml, 610,2 mmol, 4,5 equivalentes). La solución se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche y a continuación se concentró en el rotavapor. El residuo se mezcló con acetato de etilo y se lavó con KHSO_4 0,5 M. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron en vacío. El residuo se lavó con éter dietílico, se filtró y se secó.

Rendimiento: 38,1 g (84%).

Síntesis de ácido 2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)acético S8**Ácido 2-(piperidin-2-il)acético**

A una solución de 2-piperidinetanol (10,0 g, 10,1 ml, 77,4 mmol) en agua (10 ml) se le añadió gota a gota, bajo enfriamiento con hielo y en un plazo de 1,5 horas, una solución de trióxido de cromo (20 g, 200 mmol) en agua (300 ml) y ácido sulfúrico concentrado (40 g, 73,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, la solución se ajustó a un valor alcalino con solución acuosa saturada de hidróxido de bario. Después se introdujo dióxido de carbono en la solución y la suspensión resultante se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró en vacío. Rendimiento: 9,26 g (83%).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 1,50-1,70 (m, 3H); 1,80-1,93 (m, 2H); 1,93-2,02 (m, 1H); 2,76 (d, 2H); 3,04 (dt, 1 H); 3,38-3,45 (m, 1H); 3,45-3,57 (m, 1H).

Ácido 2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)acético S8

Una solución de ácido 2-(piperidin-2-il)acético (1,43 g, 10 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y lejía de sosa 1 N (22 ml) se mezcló lentamente a lo largo de 1 hora con una solución de cloruro de ácido 3-trifluorometilbencenosulfónico (2,70 g, 11 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). A continuación, la mezcla se agitó durante 4,5 horas a temperatura ambiente, luego se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y después se extrajo con DCM (3 x 60 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 917 mg (26%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,05-1,55 (m, 6H); 2,25 (dd, 1 H.); 2,66 (dd, 1 H); 2,99 (dt, 1 H); 3,69 (br dd, 1H); 4,41 (1H, m); 7,87 (1H, t); 8,03-8,08 (m, 2H) 8,13 (d, 1H), 12,33 (br s, 1H).

Síntesis de ácido 1-(4-metoxi-N-metilfenilsulfonamido)carboxílico S9

5 Clorhidrato de éster metílico de ácido 1-amino-ciclohexanocarboxílico

A una solución de cloruro de tionilo (49,6 ml, 684 mmol) en metanol (750 ml) enfriada a 0 °C se le añadió ácido 1-amino-ciclohexanocarboxílico (49 g, 342 mmol). La carga de reacción se agitó bajo reflujo durante 4 horas y a continuación a temperatura ambiente a lo largo de la noche. A continuación se calentó de nuevo durante 3 horas bajo reflujo y otra vez a temperatura ambiente a lo largo de la noche. La solución de reacción se concentró y los restos del cloruro de tionilo se retiraron mediante arrastre con metanol y éter dietílico.

Rendimiento: 66,64 g.

1-(4-metoxifenilsulfonamido)ciclohexanocarboxilato de metilo

El clorhidrato de éster metílico de ácido 1-amino-ciclohexanocarboxílico (32 g, 165 mmol) se suspendió en DCM (1000 ml) y se mezcló con diisopropietilamina (84,9 ml, 496 mmol). Luego se añadió gota a gota a 0 °C una solución de cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo (51,2 g, 248 mmol) disuelto en DCM (150 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. Después se añadieron HCl 1 M (150 ml) y agua (50 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM / metanol, 99 : 1).

Las fracciones mixtas se purificaron de nuevo por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM / heptano, 5 : 1 hasta DCM / metanol 99 : 1).

Rendimiento total: 37,8 g (70%).

1-(4-metoxi-N-metilfenilsulfonamido)ciclohexanocarboxilato de metilo

El 1-(4-metoxifenilsulfonamido)ciclohexanocarboxilato de metilo (27 g, 82,5 mol) se disolvió en acetona (450 ml) y se mezcló con K₂CO₃ (22,8 g, 165 mmol). A continuación se añadió yoduro de metilo (10,3 ml, 165 mmol) y la suspensión se calentó a 40 °C a lo largo de la noche en un matraz cerrado. Dado que la reacción todavía no había finalizado (control DC, heptano / acetato de etilo, 2:1), se añadió de nuevo yoduro de metilo (7,7 ml, 124 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. Después se añadió de nuevo yoduro de metilo (2,6 ml, 41,8 mmol) y la mezcla se agitó a lo largo de la noche a 40 °C. Después de enfriar la mezcla, los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad. El producto crudo se utilizó posteriormente sin ninguna purificación adicional.

30 Ácido 1-(4-metoxi-N-metilfenilsulfonamido)carboxílico S9

El 1-(4-metoxi-N-metilfenilsulfonamido)ciclohexanocarboxilato de metilo (28,2 g, 82,5 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol / dioxano / NaOH 4 M (15/4/1) (620 ml, 124 mmol NaOH, 1,5 equivalentes) y se mezcló con más NaOH 4 M (93 ml, 372 mmol, 4,5 equivalentes). Dado que después de agitar la mezcla a temperatura ambiente a lo largo de la noche no se constató ninguna reacción, primero se calentó durante 8 horas a 68 °C, luego a lo largo del fin de semana a temperatura ambiente y de nuevo se sometió a reflujo a lo largo de la noche. A continuación se concentró en el rotavapor. El residuo se mezcló con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con KHSO₄ 0,5 M. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo (200 ml), se secó (sulfato de sodio) y se concentró en vacío. La fase acuosa se acidificó con HCl (2 M, 300 ml) y se extrajo tres veces con DCM (300 ml en cada caso). Rendimiento total: 26,5 g.

Síntesis de ácido 5-(2,4,6-tricloro-N-metilfenilsulfonamido)pentánico S10

40 Ácido 5-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonamido)pentánico

A una solución de clorhidrato de ácido 5-aminovaleriánico (1,50 g, 10 mmol) en solución de hidróxido de sodio 1 N (30 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de ácido 2,4,6-triclorobencenosulfónico (3,00 g, 11 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y a continuación se retiró el 1,4-dioxano por destilación en vacío. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y a continuación se ajustó a un valor pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. La fase acuosa ácida se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 2,28 g (64%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,33-1,57 (m, 4H); 2,12 (t, 2H); 2,87 (q, 2H); 4,00 (muy br s, 1 H); 7,85 (s, 1 H); 8,22 (t, 1 H).

5-(2,4,6-tricloro-*N*-metilfenilsulfonamido)pentanoato de metilo

Una solución de ácido 5-(2,4,6-triclorofenilsulfonamido)pentánico (250 mg, 0,69 mmol) en una mezcla 1:1 de *N,N*-dimetilformamida / acetona (10 ml) se combinó con carbonato de cesio (449 mg, 1,38 mmol) y a continuación yoduro de metilo (487 mg, 213 µl, 3,45 mmol) y se agitó durante 4 horas a 50 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se mezcló repetidamente (3 x) con tolueno, concentrándose de nuevo en cada caso en vacío. Después se recogió en solución de bicarbonato de sodio al 5% y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 188 mg (69%).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,40-1,60 (m, 4H); 2,30 (t, 2H); 2,82 (s, 3H); 3,32 (t, 2H); 3,57 (s, 3H); 7,89 (s, 2H).

Ácido 5-(2,4,6-tricloro-*N*-metilfenilsulfonamido)pentánico S10

Una solución de 5-(2,4,6-tricloro-*N*-metilfenilsulfonamido)pentanoato de metilo (178 mg, 0,45 mmol) en THF (5 ml) se mezcló con una solución de hidróxido de litio (18,2 mg, 0,76 mmol) en agua (3 ml) y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación el THF se concentró en vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La fase acuosa se ajustó a un valor pH 1-2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 111 mg (64%).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,40-1,58 (m, 4H); 2,21 (t, 2H); 2,83 (s, 3H); 3,24 (t, 2H); 7,89 (s, 2H); 12,0 (s, 1H).

Síntesis de ácido 2-(1-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxopiperazin-2-il)acético S11**2-(3-oxopiperazin-2-il)acetato de etilo**

Una etilendiamina (1,17 ml, 17,42 mmol) y maleato de dietilo (3 g, 17,42 mmol) se agitaron durante 16 horas a 55 °C en propanol (30 ml). El disolvente se retiró en vacío y el residuo se secó en vacío. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Rendimiento: 3,4 g (100%).

2-(1-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxopiperazin-2-il)acetato de etilo

A una solución del derivado de piperazina (2,5 g, 13,4 mmol) en DCM (55 ml) y trietilamina (4,2 ml, 33,5 mmol) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota un cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (3 g, 13,4 mmol) en DCM (25 ml) a dicha temperatura y a continuación se mezcló con una cantidad catalítica de DMAP. La solución de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con DCM. La carga de reacción se lavó primero con HCl 0,5 M y a continuación con agua y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El producto se purificó mediante cromatografía en columna.

Rendimiento: 2,85 g (58%).

Ácido 2-(1-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxopiperazin-2-il)acético S11

A una solución enfriada de 2-(1-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxopiperazin-2-il)acetato de etilo (2,7 g, 7,3 mmol) en metanol (25 ml) y agua (6 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,92 mg, 21,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente (control DC). El disolvente se retiró en el rotavapor y el residuo se recogió en agua. La fase acuosa se lavó con éter dietílico, se acidificó con HCl y el producto se extrajo con acetato de etilo. A continuación, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad.

Rendimiento: 2,5 g (97%).

Ácido 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-il) acético S12**2-(3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-il)acetato de metilo**

Una ortofenilenodiamina (10 g, 92,4 mmol) y maleato de dietilo (45 g, 646,8 mmol) se sometieron a reflujo durante 75 horas en propanol. El disolvente se retiró en el rotavapor y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo / hexano 1 : 1).

Rendimiento: 4 g (18,5%).

2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-il)acetato de metilo

A una solución (3 g, 12,8 mmol) en DCM (125 ml) y piridina (5,17 ml, 64 mmol) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (4 ml, 25,6 mmol) en DCM (60 ml) y a continuación se mezcló con una cantidad catalítica de DMAP. La solución de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con DCM. La carga de reacción se lavó con solución de sulfato de cobre, solución 1 M de HCl y carbonato de sodio, agua y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El producto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo / hexano 4:6). Rendimiento: 3,12 g (55%).

Ácido 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-il) acético S12

A una solución enfriada de 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-il)acetato de metilo (2,7 g, 7,3 mmol) en THF (45 ml) y agua (45 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,041 g, 10,95 mmol) y la mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente (control DC). El disolvente se retiró en el rotavapor y el residuo se recogió en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y a continuación se lavó con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad.

Rendimiento: 0,6 g (23%).

Ácido 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)acético S13**Éster metílico de ácido pirrolidin-2-ilacético**

A una solución de clorhidrato de ácido pirrolidin-2-il-acético (1,4 g, 8,4 mmol) en metanol (35 ml) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,8 ml, 25,2 mmol) y se calentó durante 16 horas hasta una ebullición suave y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró de forma azeotrópica en vacío con benceno.

Rendimiento: 1,5 g (100%).

2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)acetato de metilo

A una solución de éster metílico de ácido pirrolidin-2-il-acético (1,5 g, 8,4 mmol) en DCM (33 ml) y trietilamina (2,66 ml, 21 mmol) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de clorhidrato de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo (1,88 g, 7,65 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C y a continuación se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió HCl 0,5 M (20 ml) y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se secó mediante sulfato de sodio. El disolvente se retiró en el rotavapor y el producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Rendimiento: 2,1 g (77%).

Ácido 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)acético S13

A una solución enfriada de 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)acetato de metilo (2,1 g, 6 mmol) en metanol (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,75 mg, 18 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente (control DC). El disolvente se retiró en el rotavapor y el residuo se recogió en agua. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo, se acidificó con HCl 1 M y a continuación se extrajo el producto con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. Rendimiento: 2,0 g (99%).

Ácido 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)acético S14**Clorhidrato de éster metílico de ácido piperidin-2-il-acético**

A una solución de clorhidrato de ácido piperidin-2-il-acético (1,5 g, 8,4 mmol) en metanol (35 ml) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,8 ml, 25,2 mmol) y se calentó durante 16 horas hasta una ebullición suave y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró de forma azeotrópica en vacío con benceno.

Rendimiento: 1,3 g (100%).

2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)acetato de metilo

A una solución de clorhidrato de éster metílico de ácido piperidin-2-il-acético (1,3 g, 8,4 mmol) en DCM (33 ml) y trietilamina (2,66 ml, 21 mmol) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de clorhidrato de 3,4-diclorobencenosulfonilo (1,88 g, 7,65 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C y a continuación se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió HCl 0,5 M (20 ml) y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se secó mediante sulfato de sodio. El disolvente se retiró en el rotavapor y el producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Rendimiento: 1,9 g (63%).

Ácido 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonyl)piperidin-2-il)acético S14

A una solución enfriada de 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonyl)piperidin-2-il)acetato de metilo (2,1 g, 6 mmol) en metanol (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,75 mg, 18 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente (control DC). El disolvente se retiró en el rotavapor y el residuo se recogió en agua. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y a continuación se acidificó con HCl 1 M. El producto se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. Rendimiento: 2,9 g (98%).

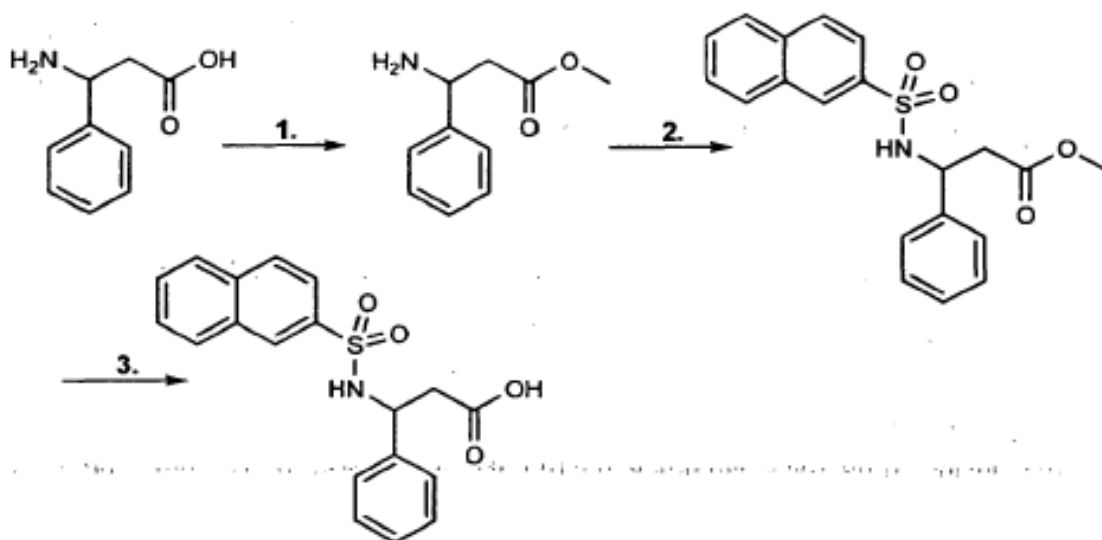
Ácido 2-(2-(4-metoxifenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acético S15**2-(2-(4-metoxifenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo**

Un éster metílico de ácido 2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acético (9,55 g, 46,5 mmol) se disolvió en DCM (150 ml) y se mezcló con trietilamina (14,9 ml, 106 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se combinó gota a gota con una solución de cloruro de metoxibencenosulfonyl (8,74 g, 42,3 mmol) en DCM (100 ml). La carga de reacción se agitó a lo largo de la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración se añadieron 100 ml de una solución de HCl 0,5 M y a continuación se separaron las fases. La fase orgánica primero se lavó con agua y a continuación se secó mediante sulfato de sodio. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: DCM).

Rendimiento: 15,22 g (96%).

Ácido 2-(2-(4-metoxifenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acético S15

A una mezcla del 2-(2-(4-metoxifenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo (15,22 g, 40,54 mmol) en THF (200 ml) y agua (120 ml) se le añadió una solución acuosa de NaOH 6 M y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. A continuación se retiró el disolvente bajo presión reducida y se mezcló con una solución acuosa de HCl 6 M (125 ml) y DCM (400 ml). Después de separar las fases, la fase orgánica se lavó con solución concentrada de NaCl, se secó mediante sulfato de sodio y se concentró. Rendimiento: 14,65 g (100%).

Ácido 3-(naftalin-2-sulfonamido)-3-fenilpropiónico S16

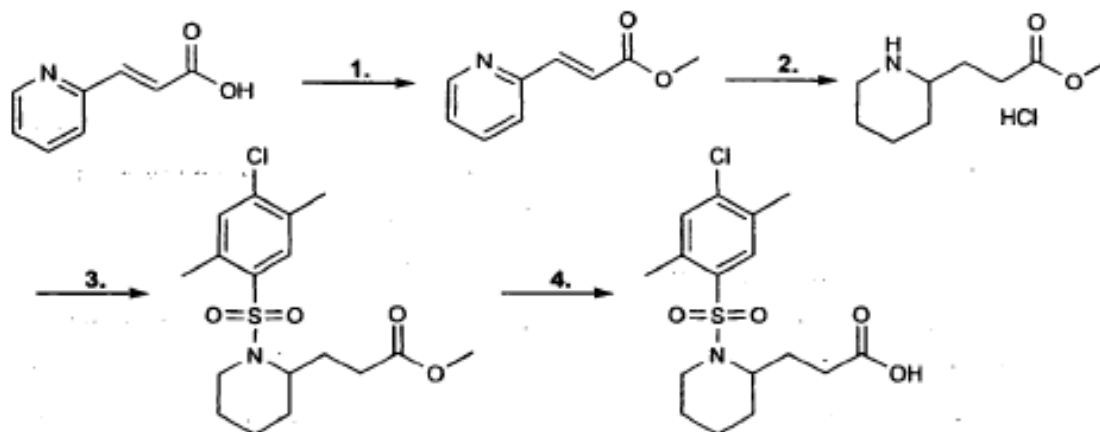
Etapa 1. A una solución de ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (8,9 g, 54 mmol) en metanol (150 ml) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (19,1 g, 162 mmol). A continuación, la carga de reacción se calentó durante 12 horas bajo reflujo (control DC). El disolvente se retiró por completo y el residuo se secó en vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Etapa 2. El aminoalcohol (1,1 equivalentes) se disolvió en DCM (4 ml/mmol) y se mezcló con trietilamina (2,2 equivalentes). La solución se enfrió a 0 °C. Después se le añadió gota a gota una solución del cloruro de ácido sulfónico correspondiente (1 equivalente) disuelto en DCM (2,3 ml/mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1,5 horas. Una vez finalizada la reacción se añadió HCl (0,5 M, 2,3 ml/mmol) y las fases se separaron, se lavaron con agua, se secaron mediante Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo / hexano, 3 : 7).

Etapa 3. A una solución del éster (1 equivalente) en una mezcla de metanol / agua (3 : 1, 10 ml/mmol) se le añadió LiOH · H_2O (2 equivalentes) a una temperatura de reacción de 0 °C. La carga de reacción se agitó a TA durante 16 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida, el residuo se recogió en agua y se lavó con DCM. A continuación, la fase

acuosa se acidificó cuidadosamente con HCl (1 N) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de NaCl y se secó mediante Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente se obtuvo el producto con suficiente pureza.

Ácido 3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)propiónico S17



Etapa 1. A una solución de ácido 3-(2-piridil)-acrílico (23,88 g, 160 mmol) en metanol (750 ml) se le añadió H₂SO₄ (12,8 ml, 240 mmol). La carga de reacción se calentó bajo reflujo a lo largo de la noche y, después de enfriarla a TA, se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1000 ml). El metanol se retiró en el rotavapor y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (400 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (500 ml); se secó mediante Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo del 3-(piridin-2-il)acrilato de metilo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Etapa 2. El 3-(piridin-2-il)acrilato de metilo (22,15 g, 136 mmol) se disolvió en THF (300 ml) y cloroformo (10,9 ml) y se mezcló con PtO₂ (3,08 g, 13,6 mmol, 0,1 equivalentes) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución primero se sometió a barrido con nitrógeno durante 10 minutos y a continuación se agitó a lo largo de la noche bajo atmósfera de H₂ (8 bar). Después de enfriar la solución, primero se sometió de nuevo a barrido con nitrógeno, después se retiró el catalizador mediante filtración a través de tierra filtrante, se barrió con DCM, y el filtrado se concentró en vacío hasta sequedad. El clorhidrato de 3-(piperidin-2-il)propionato de metilo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Etapa 3. El aminoalcohol (1,1 equivalentes) se disolvió en DCM (4 ml/mmol) y se mezcló con trietilamina (2,2 equivalentes). La solución se enfrió a 0 °C. Después se añadió gota a gota una solución del cloruro de ácido sulfónico correspondiente (1 equivalente) disuelto en DCM (2,3 ml/mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1,5 horas. Una vez finalizada la reacción se añadió HCl (0,5 M, 2,3 ml/mmol) y las fases se separaron, se lavaron con agua, se secaron mediante Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, hexano / acetato de etilo, 6:1 → 3:1).

Etapa 4. A una solución del éster (1 equivalente) en THF (3 ml/mmol) se le añadió solución acuosa de NaOH (6 M, 3 ml/mmol). Después de 1 hora de reacción, el disolvente se retiró en el rotavapor y se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl (6 M, 3 ml/mmol) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó mediante Na₂SO₄ y se concentró.

Síntesis de los carbamatos

Síntesis de 3-(4-metoxi-N,2,3,6-tetrametilfenilsulfonamido)-propilcarbamato de fenilo V1

N-(2-cianoetil)-4-metoxi-N,2,3,6-tetrametilbencenosulfonamida

Una solución de 3-metilaminopropionitrilo (1,50 g, 18,3 mmol) y trietilamina (5,50 g, 55 mmol) en THF (30 ml) se mezcló a temperatura ambiente con cloruro de 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonilo (5,00 g, 20 mmol) y se agitó durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se combinó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 4,92 g (91%)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 2,09 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 2,59 (s, 3H); 2,68 (s, 3H); 2,76 (t, 2H); 3,30 (t, 2H); 3,84 (s, 3H); 6,87 (s, 1H).

N-(3-aminopropil)-4-metoxi-N,2,3,6-tetrametilbencenosulfonamida

Una solución de N-(2-cianoetil)-4-metoxi-2,3,6-N-tetrametilbencenosulfonamida (4,92 g, 16,6 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (3,20 g, 33,2 mmol) en etanol (100 ml) se mezcló con óxido de platino (IV) (400 mg) y se agitó durante 3

horas bajo una atmósfera de hidrógeno a 3 bar. A continuación, la solución se mezcló con bicarbonato de sodio, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se recogió en solución de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío.

Rendimiento: 4,65 g (93%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,53 (td, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,43 (s, 3H); 2,50 (m, 2H); 2,58 (s, 3H); 2,61 (s, 3H); 3,06 (t, 2H); 3,21 (br s, 2H); 3,84 (s, 3H); 6,84 (s, 1 H).

3-(4-metoxi-*N*,2,3,6-tetrametilfenilsulfonamido)-propilcarbamato de fenilo **V1**

- 10 Una solución de *N*-(3-aminopropil)-4-metoxi-2,3,6-*N*-tetrametilbenceno- sulfonamida (3,99 g, 13,3 mmol) y trietilamina (4,0 g, 5,5 ml, 40 mmol) en THF (60 ml) se mezcló a temperatura ambiente con éster fenílico de ácido clorofórmico (2,29 g, 14,6 mmol) y se agitó durante 16 horas a dicha temperatura. A continuación, la solución se mezcló con solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con ciclohexano / acetato de etilo (3:1).

Rendimiento: 4,62 g (83%).

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,71 (td, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 2,59 (s, 3H); 2,65 (s, 3H); 2,99 (dd, 2H); 3,08 (t, 2H); 3,83 (s, 3H); 6,85 (s, 1H); 7,06 (d, 2H); 7,19 (t, 1 H); 7,37 (t, 2H); 7,70 (t, 1H).

Se prepararon las siguientes ureas:

N-(3-{3-[4-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexil]ureido}propil)-4-metoxi-2,3,6-*N*-tetrametilbencenosulfonamida (Ejemplo 1)

- 20 Una solución de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanamina **A1** (439 mg, 1,89 mmol) y 3-(4-metoxi-*N*,2,3,6-tetrametilfenilsulfonamido)-propilcarbamato de fenilo **V1** (794 mg, 1,89 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó durante 1 día a 110°C. A continuación se retiró el disolvente en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con cloroformo / metanol / trietilamina (100:5:1).

Rendimiento: 700 mg (66 %) 2 isómeros.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,94 (m, 5H); 1,33 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,67 (d, 1H); 1,81 (d, 1H); 1,99 (s, 6H); 2,08 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 2,56 (s, 3H); 2,60 (s, 3H); 2,89 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 3,22 (d, 1 H); 3,59 (m, 1 H); 3,83 (s, 3H); 5,62 (m, 0,5H); 5,69 (m, 0,5H); 5,78 (d, 1H); 6,82 (s, 1H); 7,13 (d, 2H); 7,26 (dd, 1H); 7,33 (dt, 2H).

N-(3-{3-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)ureido}propil)-4-metoxi-*N*,2,3,6-tetrametilbencenosulfonamida (Ejemplo 2)

- 30 Una solución de 1-(4-(aminometil)ciclohexil)-*N,N*-dimetil-1-fenilmetanoamina **A12** (200 mg, 0,81 mmol) y 3-(4-metoxi-*N*,2,3,6-tetrametilfenilsulfonamido)-propilcarbamato de fenilo **V1** (366 mg, 0,81 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó durante 1 día a 110°C. A continuación se retiró el disolvente en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con cloroformo / metanol / trietilamina (100:5:1).

Rendimiento: 351 mg (76 %).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,78 (m, 4H); 1,17 (t, 2H); 1,36 (d, 1H); 1,56 (td, 3H); 1,70 (d, 1 H); 1,84 (d, 1 H); 1,99 (s, 6H); 2,08 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 2,56 (s, 3H); 2,59 (s, 3H); 2,78 (t, 2H); 2,90 (dd, 2H); 3,02 (m, 2H); 3,37 (d, 1H); 3,83 (s, 3H); 5,70 (t, 1H); 5,78 (d, 1H); 6,82 (s, 1H); 7,13 (t, 2H); 7,24 (m, 1H); 7,31 (m, 2H).

4-metoxi-2,3,6-*N*-tetrametil-*N*-(3-{3-[4-(fenilpirrolidin-1-ilmetil)ciclohexil]-ureido}propil)bencenosulfonamida (Ejemplo 3)

- 40 Una solución de 4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)ciclohexanoamina **A9** (268 mg, 1,03 mmol) y 3-(4-metoxi-*N*,2,3,6-tetrametilfenilsulfonamido)-propilcarbamato de fenilo **V1** (469 mg, 1,03 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó durante 1 día a 110°C. A continuación se retiró el disolvente en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con cloroformo / metanol / trietilamina (100:2:1 → 100:5:1).

Rendimiento: 210 mg (35 %).

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,61 (dd, 1H); 0,78 (m, 1H); 1,02 (m, 3H); 1,56 (m, 7H); 1,73 (d, 4H); 2,08 (s, 3H); 2,33 (m, 4H); 2,40 (s, 3H); 2,56 (s, 3H); 2,59 (s, 3H); 2,86 (dd, 2H); 2,99 (m, 2H); 3,09 (d, 1H); 3,83 (s, 3H); 5,59 (t, 1 H); 5,64 (t, 1 H); 6,81 (s, 1H); 7,16-7,19 (m, 2H); 7,22-7,25 (m, 1 H); 7,29-7,31 (m, 2H).

{3-[(4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonil)metilamino]propyl}amida de ácido 4-(dimetilaminofenilmetil)piperidin-1-carboxílico (Ejemplo 4)

Una solución de *N,N*-dimetil-1-fenil-1-(piperidin-4-il)metanoamina **A28** (300 mg, 1,37 mmol) y 3-(4-metoxi-*N*,2,3,6-tetrametilfenilsulfonamido)-propilcarbamatato de fenilo **V1** (621 mg, 1,37 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó durante 1 día a 110°C. A continuación se retiró el disolvente en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con cloroformo / metanol / trietilamina (100:5:1). Rendimiento: 425 mg (57 %).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 0,77 (ddd, 2H); 0,91 (ddd, 2H); 1,20 (d, 1H); 1,58 (m, 2H); 1,88 (d, 1 H); 2,01 (s, 6H); 2,08 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 2,56 (s, 3H); 2,61 (s, 3H); 2,63 (d, 1 H); 2,90 (dd, 2H); 2,97 (m, 2H); 3,08 (d, 1 H); 3,75 (d, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,89 (d, 1H); 6,24 (t, 1 H); 6,82 (s, 1 H); 7,14 (d, 2H); 7,25 (t, 1 H); 7,33 (t, 2H).

Amidas

Se prepararon los siguientes ejemplos en síntesis individuales.

***N*-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-5-(2,4,6-tricloro-*N*-metilfenilsulfonamido)pentanoamida (Ejemplo 5)**

Una solución de ácido 5-(2,4,6-tricloro-*N*-metilfenilsulfonamido)pentánico **S10** (250 mg, 0,667 mmol), *N*-metilmorfolina (201 mg, 218 µl, 2,0 mmol) y hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (381 mg, 0,867 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (10 ml) se agitó durante una hora, se mezcló con una solución de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-ciclohexanoamina **A1** (174 mg, 1,0 mmol) y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se recogió en agua y se ajustó a un valor pH 8 con solución de bicarbonato de sodio al 5%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con cloroformo / metanol (95:5).

Rendimiento: 122 mg (31%), aceite amarillento.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,40-2,18 (m, 14H); 2,08 y 2,10 (2 s, 6H); 2,87 y 2,88 (2 s, 3H); 3,02 (d, 0,35); 3,22-3,35 (m, 3,65H); 3,94-4,04 (m, 1H); 5,58 (d, 0,35H); 5,80 (d, 0,65H); 7,06-7,14 (m, 2H); 7,20-7,35 (m, 3H); 7,45 y 7,46 (2 s, 2H).

***N*-(4-(fenil(piperidin-1-il)metil)ciclohexil)-5-(2,4,6-tricloro-*N*-metilfenil- sulfonamido)pentanoamida (Ejemplo 6)**

Una solución de ácido 5-(2,4,6-tricloro-*N*-metilfenilsulfonamido)pentánico **S10** (374 mg, 1,0 mmol), *N*-metilmorfolina (302 mg, 318 µl, 2,9 mmol) y hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (571 mg, 1,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (10 ml) se agitó durante una hora, se mezcló con una solución de 4-(fenil(piperidin-1-il)metil)ciclohexanoamina **A10** (302 mg, 1,11 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se recogió en agua y se ajustó a un valor pH 8 con solución de bicarbonato de sodio al 5%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con cloroformo / metanol (95:5). Rendimiento: 128 mg (21%).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,00-2,30 (m, 26H); 2,84 (m, 3H); 3,19-3,26 (m, 2H); 3,74 (br s, 1 H); 7,09-7,15 (m, 2H); 7,25 (d, 0,5H); 7,28-7,36 (m, 3H); 7,55 (d, 0,5H); 7,86 y 7,88 (2 s, 2H).

***N*-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-5-(2,4,6-tricloro-*N*-metilfenilsulfonamido)pentanoamida (Ejemplo 7)**

Una solución de ácido 5-(2,4,6-tricloro-*N*-metilfenilsulfonamido)pentánico **S10** (495 mg, 1,32 mmol) en THF anhidro (10 ml) se mezcló con *N,N'*-carbonildiimidazol (248 mg, 1,45 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución de 1-(4-(aminometil)ciclohexil)-*N,N*-dimetil-1-fenilmetanoamina **A12** (357 mg, 1,45 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y después se concentró en vacío. El residuo se mezcló con solución de bicarbonato de sodio al 5% (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con cloroformo / metanol (9:1).

Rendimiento: 638 mg (80%).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 0,60-1,95 (m, 13H); 1,99 (s, 6H); 2,05 (t, 2H); 2,82 (s, 3H); 2,85-2,99 (m, 2H); 3,00 (d, 1H); 3,21 (t, 2H); 7,15-7,40 (m, 5H); 7,68 (t, 1H); 7,85 (s, 2H).

***N*-((4-(dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-2-(1-(3-(trifluorometil) fenilsulfonil)piperidin-2-il)acetamida (Ejemplo 8)**

Una solución de ácido 2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)acético **S8** (351 mg, 1 mmol) en THF anhidro (10 ml) se mezcló con *N,N'*-carbonildiimidazol (188 mg, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se combinó con una solución de 1-(4-(aminometil)ciclohexil)-*N,N*-dimetil-1-fenilmetanoamina **A12** (271 mg, 1,1 mmol) en THF anhidro (10 ml) y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se concentró en vacío, el residuo se mezcló con solución de bicarbonato de sodio al 5% y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita con cloroformo / metanol (9:1).

Rendimiento: 298 mg (51%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0,50-1,90 (m, 16H); 1,98 (s, 6H); 2,19 (dd, 1 H), 2,43 (dd, 1H); 2,65-2,85 (m, 1,5H); 2,85-3,10 (m, 1,5H); 3,68 (br d, 1 H); 4,43 (m, 1H); 7,05-7,38 (m, 5H); 7,70-7,88 (m, 2H); 7,95-8,20 (m, 2H).

Síntesis automática

Método A

- 10 En un Accelerador SLT 106 de Chemspeed a temperatura ambiente primero se introdujeron en los reactores 105 μmol de solución de CDI (0,105 M en DCM, 1 ml), éstos se mezclaron con la solución de ácido correspondiente (0,05 M en DCM, 2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se mezcló a temperatura ambiente con 100 μmol de la amina correspondiente (0,1 M en DCM, 1 ml) y se agitó durante otras 12 horas a TA.

Una vez finalizada la reacción, se mezcló con 3 ml de agua, la mezcla se agitó durante 15 minutos y a continuación se separó la fase orgánica.

- 15 El disolvente se retiró en una centrífuga de vacío Genevac y los productos se purificaron mediante HPLC.

Método B

- 20 En la instalación de Zymark, en un recipiente de vidrio con rosca seco se cargaron a TA 100 μmol de solución de ácido (0,05 M en DCM, 2 ml) y se mezclaron con 105 μmol de solución de CDI (0,105 M en DCM, 1 ml). Después de 1 hora de agitación a TA se añadieron con pipeta 100 μmol de la amina correspondiente (0,1 M en DCM) a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante 16 horas a TA. A continuación se añadieron 3 ml de agua y se mezcló durante 30 minutos. La "pulga de agitación" se retiró por filtración y el recipiente se enjuagó con 1,5 ml de DCM.

- 25 La fase acuosa se retiró y se desechó. La fase orgánica se mezcló con 3 ml de H_2O destilada y 0,5 ml de DCM, se sometió a vórtex y se mezcló intensamente durante 15 minutos. Después de la centrifugación, la fase acuosa se separó y se desechó. La fase orgánica se extrajo una segunda vez análogamente con 3 ml de solución saturada de NaCl. A continuación se retiró la fase orgánica, se introdujo en un vaso de reacción y se secó mediante un cartucho de MgSO_4 . La solución se concentró en una centrífuga de vacío (GeneVac) y los productos se purificaron mediante HPLC.

Método C

En una síntesis paralela, el componente ácido (50 mg, 1 equivalente) se disolvió en DCM (3 ml/mmol) y se mezcló con el componente amínico (1,2 equivalentes), EDCI (1,5 equivalentes), HOBt (1 equivalente) y DIPEA (2 equivalentes).

- 30 Los productos crudos obtenidos se purificaron mediante un sistema de purificación paralela de Biotage.

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante estos métodos. La masa de objetivo se confirmó en todos los casos como M+1 mediante espectroscopia de masas:

Nº	Amina	Ácido	Método	Masa+1	Nombre
9	A1	S15	A	576,3	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-acetamida
10	A1	S1	A	614,2	2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida
11	A1	S3	A	574,2	2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metilamino]-N-[4-(dimetilamino-fenilmetil)-ciclohexil]-benzamida
12	A1	S6	A	634,2	[4-(dimetilaminofenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-3-carboxílico
13	A3	S15	A	594,3	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-acetamida
14	A2	S15	A	594,3	N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-acetamida
15	A4	S15	A	582,2	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-acetamida

Nº	Amina	Ácido	Método	Masa+1	Nombre
16	A14	S15	A	608,3	N-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
17	A12	S15	A	590,3	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
18	A17	S15	A	618,3	N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexilmetil]-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]acetamida
19	A13	S15	A	608,3	N-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
20	A15	S15	A	624,3	N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilaminometil]-ciclohexilmetil}-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
21	A16	S15	A	596,3	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
22	A25	S15	A	638,3	N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilaminometil]-ciclohexil}-etil)-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
23	A24	S15	A	622,3	N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}etil)-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-acetamida
24	A23	S15	A	622,3	N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
25	A26	S15	A	610,3	N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-ilmetil)-ciclohexil]-etil}-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
26	A3	S1	A	632,2	2-(2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-(4-((dimetilamino)(3-fluorofenil)metil) ciclohexil)acetamida
27	A2	S1	A	632,2	2-(2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-(4-((dimetilamino)(4-fluorofenil)metil) ciclohexil)acetamida
28	A14	S1	A	646,2	2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexilmetil}-acetamida
29	A12	S1	A	628,2	2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-[4-(dimetilamino-fenilmetil)-ciclohexilmetil]-acetamida
30	A17	S1	A	656,2	2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)-ciclohexilmetil]-acetamida
31	A13	S1	A	646,2	2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexilmetil}-acetamida
32	A15	S1	A	662,2	N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilaminometil]-ciclohexilmetil}-2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
33	A25	S1	A	676,2	N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilaminometil]-ciclohexil}-etil)-2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
34	A24	S1	A	660,2	2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-acetamida

Nº	Amina	Ácido	Método	Masa+1	Nombre
35	A23	S1	A	660,2	2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-il]-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-acetamida
36	A3	S4	A	592,2	2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexil}-benzamida
37	A2	S4	A	592,2	2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexil}-benzamida
38	A12	S4	A	588,2	2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metilamino]-N-[4-(dimetilamino-fenilmetil)-ciclohexilmetil]-benzamida
39	A17	S4	A	616,2	2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexilmetil]-benzamida
40	A13	S4	A	606,2	2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexilmetil}-benzamida
41	A15	S4	A	622,1	N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilaminometil]-ciclohexilmetil}-2-[(3,4-diclorobencenosulfonil)-metil-amino]-benzamida
42	A16	S4	A	594,1	2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metilamino]-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-ilmetil)-ciclohexilmetil]-benzamida
43	A25	S4	A	636,2	N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilaminometil]-ciclohexil}-etil)-2-[(3,4-diclorobencenosulfonil)-metil-amino]-benzamida
44	A24	S4	A	620,2	2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
45	A23	S4	A	620,2	2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}etil)-benzamida
46	A12	S5	A	648,2	[4-(dimetilaminofenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-3-carboxílico
47	A13	S5	A	666,2	(4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexilmetil)-amida de ácido 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-3-carboxílico
48	A15	S5	A	682,1	{4-[(4-clorofenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-3-carboxílico
49	A16	S5	A	654,1	[4-(dimetilaminotiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-3-carboxílico
50	A25	S5	A	696,2	N-(2-(4-((4-clorofenil)(dimetilamino)metil)ciclohexil)etil)-2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxamida
51	A24	S5	A	680,2	2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-N-(2-(4-((dimetilamino)(3-fluorofenil)metil)ciclohexil)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxamida
52	A23	S5	A	680,2	2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-N-(2-(4-((dimetilamino)(4-fluorofenil)metil)ciclohexil)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxamida
53	A26	S5	A	668,2	2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-N-(2-(4-((dimetilamino)(tiofen-2-il)metil)ciclohexil)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxamida

Nº	Amina	Ácido	Método	Masa+1	Nombre
54	A11	S12	C	671,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-il]-N-[4-(morfolin-4-il-fenilmetil)-ciclohexil]-acetamida
55	A18	S11	C	637,2	2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(morfolin-4-il-fenilmetil)-ciclohexilmetil]-acetamida
56	A19	S11	C	665,2	2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
57	A21	S11	C	649,2	2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-pirrolidin-1-il-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
58	A20	S11	C	621,2	2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(fenil-pirrolidin-1-ilmetil)-ciclohexilmetil]-acetamida
59	A7	S11	C	649,2	2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-piperidin-1-il-propil)-ciclohexil]-acetamida
60	A6	S11	C	651,2	2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenilpropil)-ciclohexil]-acetamida
61	A8	S11	C	636,2	2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-[(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-metil]-ciclohexil]-acetamida
62	A29	S11	C	609,2	4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-{2-[4-(morfolin-4-il-fenilmetil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-piperazin-2-ona
63	A30	S11	C	623,2	4-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-(2-(2-(1-morfolino-2-feniletil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-2-ona
64	A18	S12	C	685,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-il]-N-[4-(morfolin-4-il-fenilmetil)-ciclohexilmetil]-acetamida
65	A19	S12	C	713,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenilpropil)-ciclohexilmetil]-acetamida
66	A21	S12	C	697,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-pirrolidin-1-ilpropil)-ciclohexilmetil]-acetamida
67	A20	S12	C	669,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-il]-N-[4-(fenil-pirrolidin-1-ilmetil)-ciclohexilmetil]-acetamida
68	A7	S12	C	697,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-piperidin-1-ilpropil)-ciclohexil]-acetamida
69	A6	S12	C	699,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenilpropil)-ciclohexil]-acetamida
70	A8	S12	C	684,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-il]-N-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)-fenilmetil]-ciclohexil}acetamida
71	A29	S12	C	657,2	4-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-{2-[4-(morfolin-4-il-fenilmetil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona
72	A30	S12	C	671,2	4-(3,4-diclorofenilsulfonil)-3-(2-(4-(1-morfolino-2-feniletil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona

Nº	Amina	Ácido	Método	Masa+1	Nombre
73	A18	S13	C	608,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-N-[4-(morfolin-4-il-fenilmetil)-ciclohexilmetil]-acetamida
74	A19	S13	C	636,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
75	A21	S13	C	620,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-pirrolidin-1-il-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
76	A20	S13	C	592,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-N-[4-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
77	A7	S13	C	620,2	2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-N-(4-(3-fenil-1-(piperidin-1-il) propil)ciclohexil)acetamida
78	A6	S13	C	622,2	2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-N-(4-(1-morfolino-3-fenilpropil) ciclohexil)acetamida
79	A8	S13	C	607,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)-fenil-metil]-ciclohexil} acetamida
80	A29	S13	C	580,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-1-[4-(morfolin-4-il-fenil-metil)-piperidin-1-il]-etanona
81	A30	S13	C	594,2	2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-1-(4-(1-morfolino-2-feniletil)piperidin-1-il)etanona
82	A18	S14	C	622,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(morfolin-4-il-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
83	A19	S14	C	650,3	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
84	A21	S14	C	634,3	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-pirrolidin-1-il-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
85	A20	S14	C	606,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
86	A7	S14	C	634,3	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil) piperidin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-piperidin-1-il-propil)-ciclohexil]-acetamida
87	A6	S14	C	636,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexil]-acetamida
88	A8	S14	C	621,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)-fenil-metil]-ciclohexil}-acetamida
89	A29	S14	C	594,2	2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-1-[4-(morfolin-4-il-fenil-metil)-piperidin-1-il]-etanona
90	A30	S14	C	608,2	2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)-1-(4-(1-morfolino-2-feniletil)piperidin-1-il)etanona
91	A1	S6	B	586,2	1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil) indolin-2-carboxamida
92	A3	S6	B	604,2	1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(4-((dimetilamino)(3-fluorofenil)metil) ciclohexil)indolin-2-carboxamida
93	A5	S6	B	614,2	1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(4-(1-(dimetilamino)-3-fenilpropil)ciclohexil) indolin-2-carboxamida
94	A2	S6	B	604,2	1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(4-((dimetilamino)(4-fluorofenil)metil) ciclohexil)indolin-2-carboxamida
95	A12	S6	B	600,2	1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil) metil)indolin-2-carboxamida
96	A17	S6	B	628,2	1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-((4-(1-(dimetilamino)-3-fenilpropil)ciclohexil) metil)indolin-2-carboxamida
97	A27	S6	B	642,2	1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(2-(4-(1-(dimetilamino)-3-fenilpropil)ciclohexil) etil)indolin-2-carboxamida
98	A22	S2	B	616,2	2-(2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)fenil)-N-(2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil) etil)acetamida

Nº	Amina	Ácido	Método	Masa+1	Nombre
99	A27	S2	B	644,2	2-(2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)fenil)-N-(2-(4-(1-(dimetilamino)-3-fenilpropil)ciclohexil)etil)acetamida
100	A22	S9	B	570,3	N-(2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)etil-1-(4-metoxi-N-metilfenilsulfonamido)ciclohexano carboxamida
101	A11	S11	C	623,2	2-(1-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxopiperazin-2-il)-N-(4-(morfolino(fenil) metil)ciclohexil)acetamida
102	A9	S11	C	607,2	2-(1-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxopiperazin-2-il)-N-(4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)ciclohexil)acetamida
103	A9	S12	C	655,2	2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-il)-N-(4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)ciclohexil) acetamida
104	A11	S13	C	594,2	2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-N-(4-(morfolino(fenil)metil)ciclohexil) acetamida
105	A9	S13	C	578,2	2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-N-(4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil) ciclohexil)acetamida
106	A11	S14	C	608,2	2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)-N-(4-(morfolino(fenil)metil)ciclohexil) acetamida
107	A9	S14	C	592,2	2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)-N-(4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil) ciclohexil)acetamida
108	A33	S8	C	607,3	1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metil)-piperidin-1-il)-2-(1-(3-(trifluorometil)-fenil-sulfonil)piperidin-2-il)etanona
109	A32	S8	C	625,3	1-(4-((4-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)etanona
110	A31	S16	C	629,3	N-(3-(4-((3-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)naftalin-2-sulfonamida
111	A34	S8	C	621,3	1-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-feniletil) piperidin-1-il)-2-(1-(3-(trifluorometil) fenilsulfonil)piperidin-2-il)etanona
112	A35	S8	C	621,3	1-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fenilpropil)piperidin-1-il)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)etanona
113	A35	S16	C	635,3	N-(3-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fenilpropil)piperidin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)naftaleno-2-sulfonamida
114	A33	S16	C	639,3	N-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)(fenil) metil)piperidin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)naftalin-2-sulfonamida
115	A31	S8	C	611,3	1-(4-((3-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il) etanona
116	A34	S16	C	625,3	N-(3-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-feniletil)piperidin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)naftalin-2-sulfonamida
117	A32	S16	C	626,3	N-(3-(4-((4-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)naftalen-2-sulfonamida
118	A34	S17	C	629,3	3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil) piperidin-2-il)-1-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-feniletil)piperidin-1-il)propan-1-ona
119	A35	S17	C	630,3	3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil) piperidin-2-il)-1-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fenilpropil)piperidin-1-il)propan-1-ona
120	A31	S17	C	643,3	3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil) piperidin-2-il)-1-(4-((3-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona
121	A32	S17	C	633,3	3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil) piperidin-2-il)-1-(4-((4-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona

Nº	Amina	Ácido	Método	Masa+1	Nombre
122	A33	S17	C	633,3	3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil) piperidin-2-il)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona

Análisis de la eficacia de los compuestos según la invención

Método para determinar la afinidad por el receptor de opiáceos μ humano

La afinidad de receptor por el receptor de opiáceos μ humanos se determina en un formato homogéneo en placas de microtitulación. Para ello, unas series de diluciones de las sustancias a ensayar se incuban durante 90 minutos a temperatura ambiente con una preparación de membrana receptora (15-40 μ g de proteína / 250 μ l de carga de incubación) de células CHO-K1, que expresan el receptor de opiáceos μ humano (preparación de membrana receptora RB-HOM de la firma PerkinElmer Life Sciences, Zaventem, Bélgica), en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [3 H]-naloxona (NET719, firma PerkinElmer Life Sciences, Zaventem, Bélgica) y 1 mg de esferas WGA-SPA (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania), en un volumen total de 250 μ l. Como tampón de incubación se utilizan 50 mmol/l de Tris-HCl complementados con un 0,06 % en peso de albúmina de suero bovino. Para determinar la unión no específica se añaden además 100 μ mol/l de naloxona. Después de transcurrir los noventa minutos de incubación, las placas de microtitulación se centrifugan durante 20 minutos a 1.000 g y se mide la radiactividad en un β -Counter (Microbeta-Trilux, firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determina el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión con el receptor de opiáceos μ humano con una concentración de las sustancias de prueba de 1 μ mol/l, y se indica como la inhibición porcentual de la unión específica. Partiendo del desplazamiento porcentual, mediante diferentes concentraciones de las sustancias de prueba se calculan concentraciones de inhibición IC₅₀, que provocan un desplazamiento de un 50 por ciento del ligando radiactivo. A través de una conversión mediante la relación de Cheng-Prusoff se obtienen valores K_i para las sustancias de ensayo.

20 Análisis funcional en el receptor de la bradiquinina 1 (B1R) humano

El efecto agonista o antagonista de sustancias se puede determinar en el receptor de la bradiquinina 1 (B1R) de la especie humana y de la rata con el ensayo descrito más abajo. De acuerdo con dicho ensayo se cuantifica la afluencia de Ca²⁺ a través del canal con ayuda de un colorante sensible al Ca²⁺ (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en el Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE.UU.).

25 Método:

Se utilizan células de ovario de hámster chino (células CHO K1) transfectadas de forma estable con el gen B1 R humano (células hB1 R) o el gen B1 R de la rata (células rB1 R). Para los análisis funcionales, estas células se siembran en placas negras de 96 pocillos con fondo transparente (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania, o Greiner, Frickenhausen, Alemania) en una densidad de 20.000 - 35.000 células/pocillo. Las células se dejan a lo largo de la noche a 37 °C y un 5% de CO₂ en medio de cultivo (células hB1R: Nutrient Mixture Ham's F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) con un 10% en volumen de FBS (suero bovino fetal, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania, o PAN Biotech GmbH, Aidenbach, Alemania).

El día siguiente, las células se cargan con Fluo-4 2,13 μ M (Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en tampón HBSS (Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) con probenecida 2,5 mM (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania) y HEPES 10 mM (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania) durante 60 minutos a 37 °C. A continuación, las placas se lavan 2 veces con tampón HBSS y se mezclan con tampón HBSS que contiene adicionalmente un 0,1% de BSA (albúmina de suero bovino; Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania), glucosa 5,6 mM y un 0,05% de gelatina (Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). Después de otros 20 minutos de incubación a temperatura ambiente, las placas se disponen en el FLIPR para la medición de Ca²⁺.

Alternativamente se lava con tampón A (HEPES 15 mM, NaCl 80 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1,2 mM, MgSO₄ 0,7 mM, 2 g/l de glucosa, probenecida 2,5 mM) y se mezcla con tampón A cargado con Fluo-4 2,5 μ M y un 0,025% de Pluronic F127 (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania). Después, las células se lavan 2 veces con tampón A y se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente con tampón A que contiene adicionalmente un 0,05% de BSA y un 0,05% de gelatina, y después se dispone en el FLIPR para la medición de Ca²⁺.

La fluorescencia dependiente de Ca²⁺ se mide antes y después de la adición de sustancias (λ_{ex} = 488 nm, λ_{em} = 540 nm). La cuantificación tiene lugar a través de la medición de la intensidad de fluorescencia máxima (FC, Fluorescence Counts) a lo largo del tiempo.

Ensayo FLIPR:

El protocolo FLIPR consiste en 2 adiciones de sustancias. En primer lugar, los compuestos a ensayar (10 μ M) se depositan con pipeta sobre las células y la afluencia de Ca²⁺ se compara con el control (hB1R: Lys-Des-Arg⁹-bradiquinina $\geq$ 50 nM; rB1R: Des-Arg⁹-bradiquinina 10 μ M). De ello resulta la indicación en % de activación con

respecto a la señal de Ca^{2+} después de la adición de Lys-Des-Arg⁹-bradiquinina (≥ 50 nM) o de Des-Arg⁹-bradiquinina (10 μM).

Después de 10-20 minutos de incubación se aplican Lys-Des-Arg⁹-bradiquinina (hB1 R) o de Des-Arg⁹-bradiquinina (rB1 R) en la concentración del EC_{80} y también se calcula la afluencia de Ca^{2+} .

- 5 Los antagonistas conducen a una represión de la afluencia de Ca^{2+} . Se calcula el % de inhibición en comparación con la inhibición máxima alcanzable.

Para determinar el valor IC_{50} , las sustancias se añaden en diferentes concentraciones. Se llevan a cabo determinaciones dobles o triples ($n=2$ o $n=3$) y éstas se repiten en al menos otro experimento independiente ($N \geq 2$).

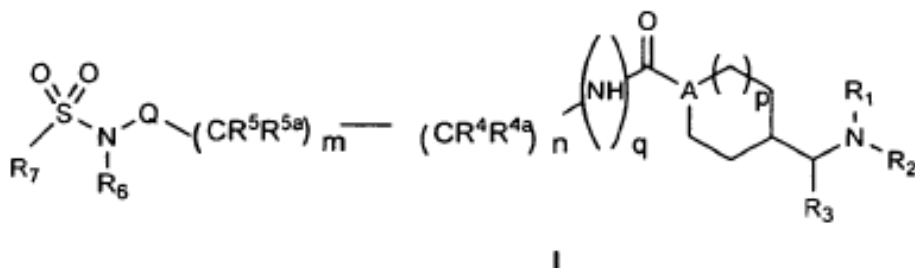
Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 μM] % inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 μM] % inhibición	Receptor de opioide- μ [1 μM] % inhibición
1	71,5	56	94
2	55,6	43	97
3	80,8	58	71
4	54,8	95	100
5	100,8	60	89
6	75,1	41	29
7	101,5	59	96
8	71,4	9	94
9	105	0	
10	70,1	0	
11	85,45	107	
12	-	0	
13	64,4	76	
14	86,9	75	
15	44,6	57	
16	35,5	57	
17	36,6	41	
18	58,8	73	
19	42,7	41	
20	38,8	28	
21	52,9	41	
22	70,3	34	
23	64	57	
24	82,2	67	
25	79,5	68	
26	97,4	73	
27	102,6	78	
28	26,3	34	
29	64,5	45	
30	75,7	58	
31	54	48	
32	10,7	15	
33	42,2	18	
34	71,2	41	
35	79,5	49	
36	64,1	67	
37	82,2	64	
38	17,9	15	
39	79,3	42	
40	17,1	20	
41	22	25	
42		3	
43	28,9	11	
44	46,5	18	
45	75,7	26	
46	-	-9	
47	-	12	
48	-	19	
49	-	19	

Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición	Receptor de opioide-µ [1 µM] % inhibición
50	-	11	
51	-	1	
52	-	-22	
53	-	12	
54	105	44	12
55	102,9	26	24
56	103,6	20	11
57	103,9	27	25
58	103,8	11	70
59	104,1	27	61
60	103,7	8	54
61	103,8	39	34
62	-	27	4
63	28,6	-3	47
64	104,2	29	10
65	103,3	24	9
66	102,1	96	11
67	103,8	104	64
68	103,9	37	30
69	104,8	19	7
70	104	98	11
71	104,5	32	12
72	101,6	30	26
73	76,3	36	17
74	54,7	19	7
75	91,7	2	65
76	80,4	9	84
77	101,7	1	35
78	78,3	10	18
79	96,8	33	47
80	16,7	15	7
81	65,3	56	16
82	23,5	7	23
83	37	-3	22
84	95,4	129	90
85	92,7	22	95
86	100,7	30	54
87	96,8	25	38
88	101	81	58
89	16,4	26	8,5
90	14,4	17	12
91	17,8	8	
92	26	-13	
93	15,5	-24	
94	-	-19	
95	18,6	-15	
96	-	12	
97	16	11	
98	66,8	-8	
99	83,3	-7	
100	-	-2	
101	103,6	31	4
102	104,3	12	35
103	103,4	37	71
104	32,8	13	11
105	99,5	24	76
106	48,3	19	21
107	102,3	26	78
108	97	78	6
109	102	99	5

Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición	Receptor de opioide-µ [1 µM] % inhibición
110	102	100	3
111	94	61	-2
112	90	61	28
113	97	39	21
114	93	71	40
115	87	52	11
116	102	93	7
117	-		47
118	101	93	3
119	102	97	52
120	105	73	41
121	105	58	6
122	98	40	47

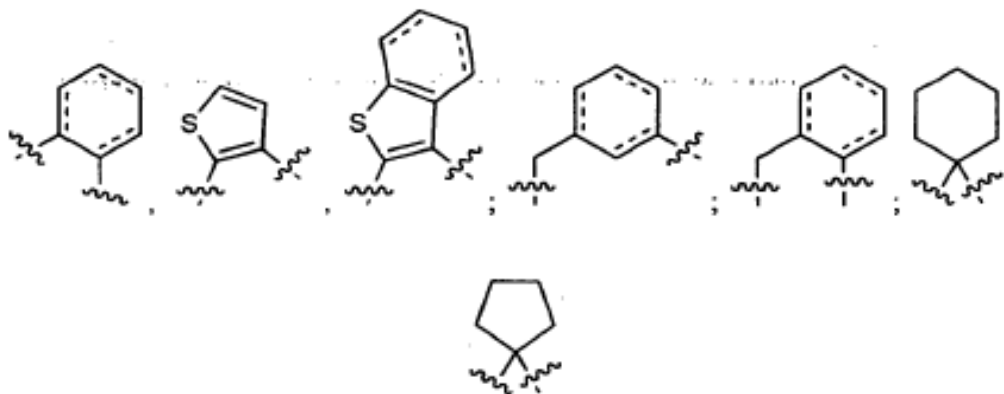
REIVINDICACIONES

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



en la que

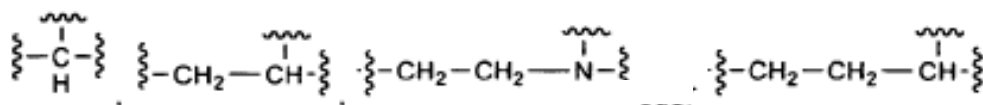
- 5 m representa 0, 1 o 2;
n representa 0, 1 o 2;
p representa 0, 1 o 2;
q representa 0 o 1;
- 10 A representa N, CH-NH-, CH-CH₂NH-, CH-CH₂-CH₂-NH o CH-CH₂-CH₂-CH₂-NH, pudiendo los átomos de H individuales también estar sustituidos por C₁₋₅-alquilo;
- 15 R¹ y R² significan, independientemente entre sí, H; C₁₋₆-alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo unido a través de una cadena de C₁₋₃-alquilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, no siendo R¹ y R² iguales a H al mismo tiempo;
- siendo R⁸ igual a H; C₁₋₆-alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, heteroarilo en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de C₁₋₃-alquilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 20 R³ representa C₁₋₈-alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de C₁₋₃-alquilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 25 R⁴ y R^{4a} representan, independientemente entre sí, H; C₁₋₆-alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; F; Cl; arilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo unido a través de una cadena de C₁₋₃-alquilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 30 R⁵ y R^{5a} representan, independientemente entre sí, H; C₁₋₆-alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; OH, OC₁₋₆-alquilo, F, Cl, fenoxi o benciloxi;
- Q representa un enlace simple, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, o



siendo --- igual a un enlace simple o un enlace doble;

R^6 representa H; C_{1-6} -alquilo, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; C_{3-8} -cicloalquilo saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o C_{3-8} -cicloalquilo unido a través de una cadena de C_{1-3} -alquilo;

o R^6 junto con Q, bajo inclusión del nitrógeno adyacente, forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros, que puede estar saturado o insaturado e incluir otro heteroátomo O, S o N en el que puede estar unido por condensación otro anillo de cinco o seis miembros, saturado o insaturado; y, en el caso del cierre de anillo común, Q representa



y el anillo puede estar sustituido en cualquier posición por fenilo, =O, OH, OC_{1-6} -alquilo, F, Cl, CF_3 o C_{1-6} -alquilo;

y R^7 representa arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo unido a través de un grupo C_{1-3} -alquilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

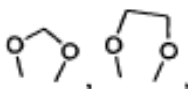
en forma del racemato; en forma de los enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de los enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de las bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

2. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1,

en los que

“sustituido por alquilo” y “sustituido por cicloalquilo” significa la sustitución de uno o más radicales hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH_2 , $NH-C_{1-6}$ -alquilo, $NH-C_{1-6}$ -alquilo-OH, C_{1-6} -alquilo, $N(C_{1-6}$ -alquilo) $_2$, $N(C_{1-6}$ -alquilo-OH) $_2$, NO_2 , SH, $S-C_{1-6}$ -alquilo, S-bencilo, $O-C_{1-6}$ -alquilo, OH, $O-C_{1-6}$ -alquilo-OH, =O, O-bencilo, $C(=O)C_{1-6}$ -alquilo, CO_2H , CO_2-C_{1-6} -alquilo, fenilo o bencilo,

“sustituido por arilo” y “sustituido por heteroarilo” significa la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $NH-C_{1-6}$ -alquilo, $NH-C_{1-6}$ -alquilo-OH, $N(C_{1-6}$ -alquilo) $_2$, $N(C_{1-6}$ -alquilo-OH) $_2$, NO_2 , SH, $S-C_{1-6}$ -alquilo, OH, $O-C_{1-6}$ -alquilo, $O-C_{1-6}$ -alquilo-OH, $C(=O)C_{1-6}$ -alquilo, CO_2H , CH_2SO_2 -fenilo, CO_2-C_{1-6} -alquilo, OCF_3 , CF_3 ,



C_{1-6} -alquilo, fenilo, piridilo, tienilo o furilo,

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

3. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, en los que A representa CH-NH-, CH-CH₂-NH-, CH-CH₂-CH₂-NH o CH-CH₂-CH₂-CH₂-NH, pudiendo los átomos de H individuales también estar sustituidos por C₁₋₅-alquilo.

4. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, en los que R¹ y R² significan, independientemente entre sí, H; CH₃; C₂H₅; o fenilo unido a través de una cadena de C₁₋₃-alquilo, no siendo R¹ y R² iguales a H al mismo tiempo,

o los radicales R¹ y R² significan juntos CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁸CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₅.

5. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, en los que R³ representa arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo unido a través de una cadena de C₁₋₃-alquilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

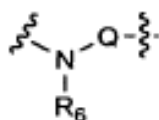
6. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 5, en los que R³ representa 2-tienilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-clorofenilo, fenetilo, fenilo o bencilo.

7. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, en los que R⁴ y R^{4a} representan H.

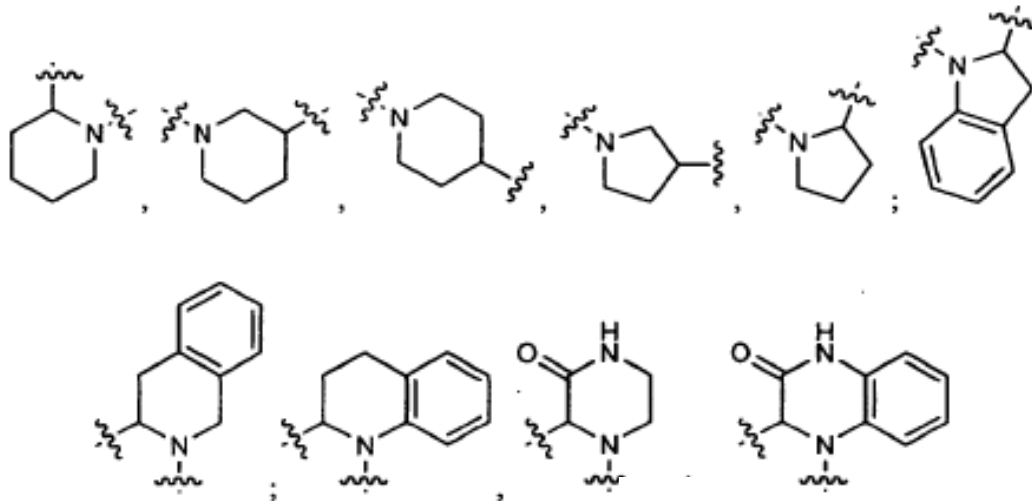
8. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, en los que R⁵ y R^{5a} representan H.

9. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, en los que R⁶ representa metilo, etilo o bencilo y Q representa un enlace simple, significando R⁶ principalmente metilo.

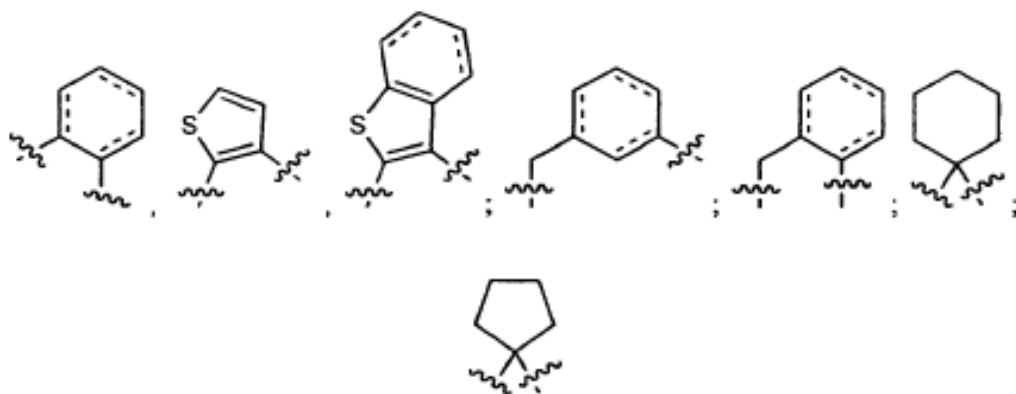
10. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, en los que el grupo



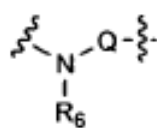
de la fórmula general I representa



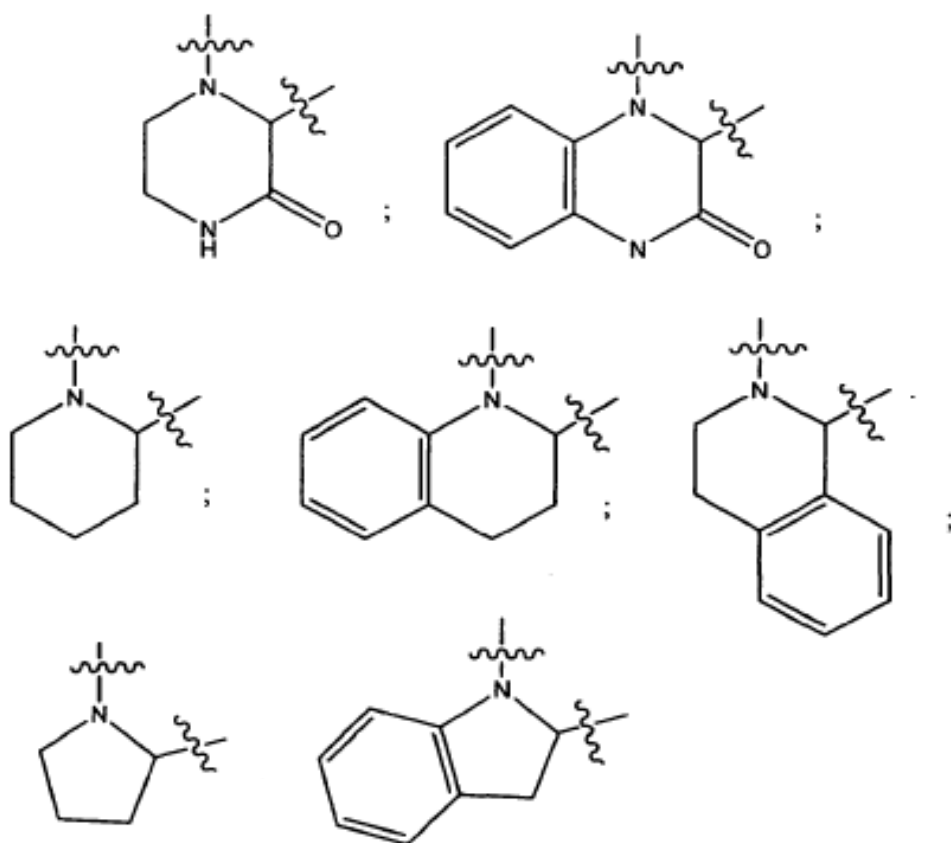
11. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, en los que Q representa



12. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, en los que el grupo



de la fórmula general I representa



5

m representa 0, 1 o 2;

n representa 0;

q representa 0; y

R⁵ y R^{5a} representan H;

10

o

Q representa un enlace simple;

m representa 0, 1 o 2;

n representa 1 o 2;

q representa 0 o 1;

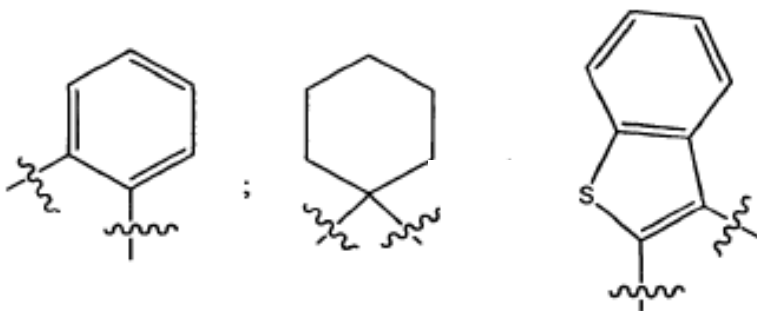
R^4 y R^{4a} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o arilo;

R^5 y R^{5a} representan H; y

R^6 representa H o C_{1-6} -alquilo;

o

Q representa



m representa 0 o 1, preferentemente 0;

n y q representan 0;

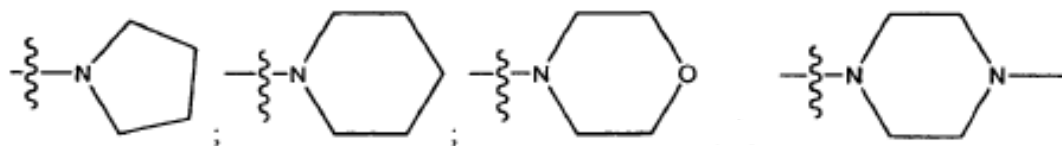
R^5 y R^{5a} representan H; y

R^6 representa H o C_{1-6} -alquilo.

13. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, en los que en la fórmula general I

A representa N, NH-CH NH-CH₂-CO o NH-CH₂-CH₂-CH, pudiendo los átomos de H individuales también estar sustituidos por C_{1-5} -alquilo;

R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, C_{1-6} -alquilo, en particular metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec.-butilo, iso-butilo y t-butilo, o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo seleccionado entre

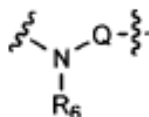


y

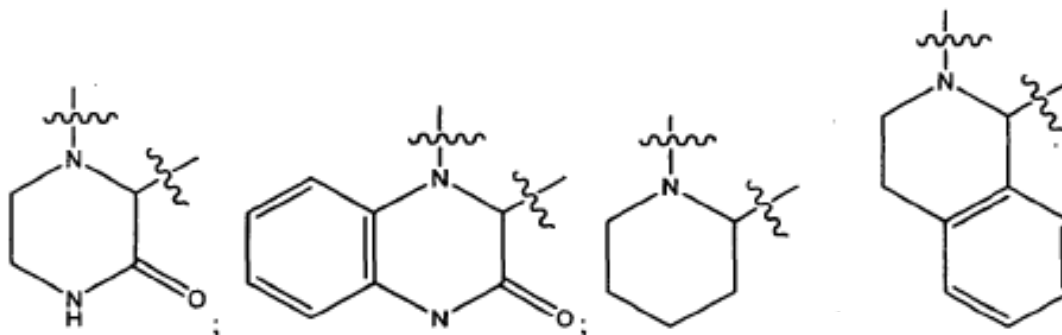
R^3 representa arilo, en particular fenilo o furanilo, que puede estar unido a través de un grupo C_{1-3} -alquilo, y en cada caso el arilo no está sustituido o está sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, por sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en metilo, etilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, F, CN, CF₃, OCF₃ y OH.

14. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1,

en los que el grupo



en la fórmula general I representa



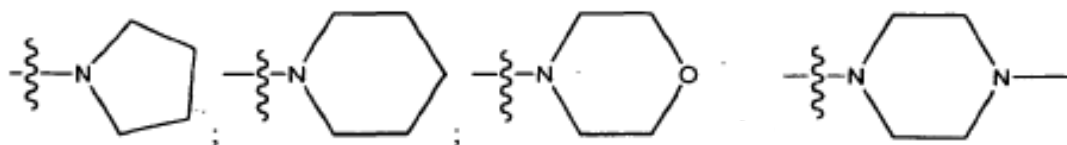
m representa 1 o 2, en particular 1;

n y q representan 0;

R⁵ y R^{5a} representan H;

A representa N, NH-CH o NH-CH₂-CH, en particular N o NH-CH;

R¹ y R² representan, independientemente entre sí, C₁₋₆-alquilo, en particular metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo y t-butilo, o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo seleccionado entre



y

R³ representa fenilo, que puede estar unido a través de un grupo C₁₋₃-alquilo, y en cada caso el fenilo no está sustituido o está sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, por sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en metilo, etilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃ y OH, en particular metilo, metoxi, F, Cl, Br, CN, CF₃ y OH.

15. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, en los que R⁷ representa 2,4-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-dimetil-4-metoxifenilo o 3,4-diclorofenilo.

16. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo que incluye

(1) N-(3-{3-[4-(dimetilaminofenilmetil)ciclohexil]ureido}propil)-4-metoxi-2,3,6-N-tetrametilbencenosulfonamida

(2) N-(3-(3-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)ureido)propil)-4-metoxi-N,2,3,6-tetrametilbencenosulfonamida

(3) 4-metoxi-N,2,3,6-tetrametil-N-(3-(3-(4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)ciclohexil)ureido)propil)bencenosulfonamida

(4) {3-[(4-metoxi-2,3,6-trimetil-bencenosulfonil)-metil-amino]-propil}-amida de ácido 4-(dimetilamino-fenil-metil)-piperidin-1-carboxílico

(5) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-[metil-(2,4,6-tricloro-bencenosulfonil)-amino]-pentanocarboxílico

(6) [4-(fenilpiperidin-1-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-[metil-(2,4,6-tricloro-bencenosulfonil)-amino]-pentanocarboxílico

(7) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 5-[metil-(2,4,6-tricloro-bencenosulfonil)-amino]-pentanocarboxílico

(8) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-[1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-piperidin-2-il]-acetamida

- (9) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- (10) 2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida
- 5 (11) 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-[4-(dimetilamino-fenilmetil)-ciclohexil]-benzamida
- (12) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b] tiofen-3-carboxílico
- (13) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-acetamida
- 10 (14) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-acetamida
- (15) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-acetamida
- 15 (16) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- (17) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-acetamida
- (18) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexilmetil]-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- 20 (19) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- (20) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- (21) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-[2-(4-metoxibencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- 25 (22) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- (23) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- 30 (24) N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- (25) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-2-[2-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida
- (26) 2-(2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-(4-((dimetilamino)(3-fluorofenil)metil)ciclohexil)acetamida
- 35 (27) 2-(2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-(4-((dimetilamino)(4-fluorofenil)metil)ciclohexil)acetamida
- (28) 2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-acetamida
- 40 (29) 2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (30) 2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (31) 2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-acetamida
- 45 (32) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-[2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il]-acetamida

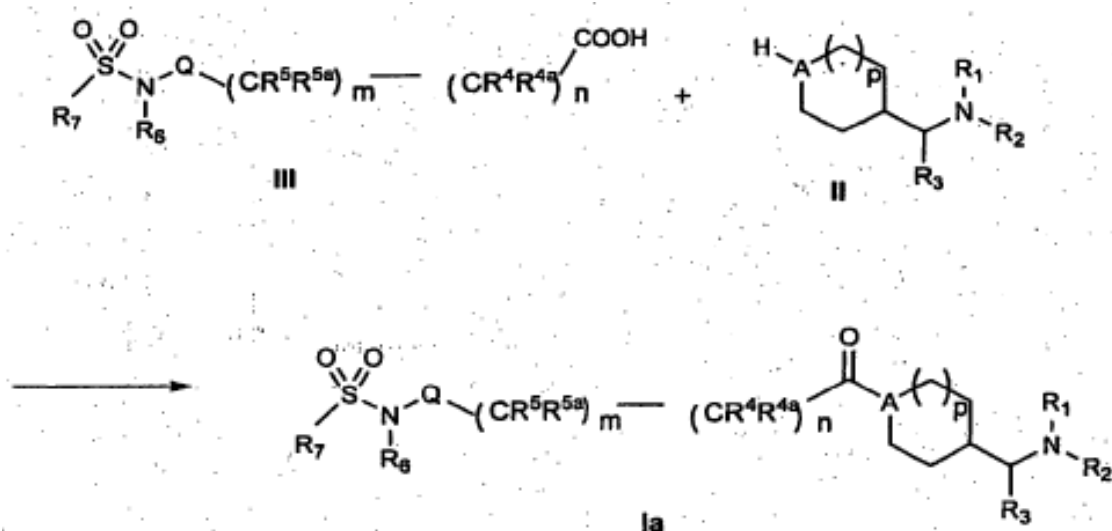
- (33) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2-{2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-acetamida
- (34) 2-{2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-acetamida
- 5 (35) 2-{2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il}-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-acetamida
- (36) 2-{(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino}-N-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexil}-benzamida
- 10 (37) 2-{(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino}-N-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexil}-benzamida
- (38) 2-{(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino}-N-[4-(dimetilamino-fenilmetil)-ciclohexilmetil]-benzamida
- (39) 2-{(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino}-N-[4-(1-dimetilamino-3-fenilpropil)-ciclohexilmetil]-benzamida
- 15 (40) 2-{(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino}-N-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexilmetil}-benzamida
- (41) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-{(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino}-benzamida
- 20 (42) 2-{(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino}-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
- (43) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2-{(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metilamino}-benzamida
- (44) 2-{(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino}-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluorofenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
- 25 (45) 2-{(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino}-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluorofenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
- (46) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-{(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxílico
- 30 (47) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-{(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxílico
- (48) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-{(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxílico
- (49) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-{(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-metil-amino}-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxílico
- 35 (50) N-(2-(4-((4-clorofenil)(dimetilamino)metil)ciclohexil)etil)-2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxamida
- (51) 2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-N-(2-(4-((dimetilamino) (3-fluorofenil)metil)ciclohexil)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxamida
- 40 (52) 2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-N-(2-(4-((dimetilamino) (4-fluorofenil)metil)ciclohexil)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxamida
- (53) 2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)-N-(2-(4-((dimetilamino) (tiofen-2-il)metil)ciclohexil)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-carboxamida
- (54) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-2-il]-N-[4-(morfolin-4-il-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida
- 45 (55) 2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(morfolin-4-il-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida

- (56) 2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (57) 2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-pirrolidin-1-il-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- 5 (58) 2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(fenil-pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (59) 2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-piperidin-1-il-propil)-ciclohexil]-acetamida
- 10 (60) 2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexil]-acetamida
- (61) 2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-piperazin-2-il]-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)-fenil-metil]-ciclohexil}-acetamida
- (62) 4-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-{2-[4-(morfolin-4-il-fenil-metil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-piperazin-2-ona
- 15 (63) 4-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-(2-(2-(1-morfolino-2-feniletil) piperidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-2-ona
- (64) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-N-[4-(morfolin-4-il-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (65) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenilpropil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- 20 (66) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-pirrolidin-1-ilpropil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (67) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-N-[4-(fenil-pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (68) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-piperidin-1-il-propil)-ciclohexil]-acetamida
- 25 (69) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenilpropil)-ciclohexil]-acetamida
- (70) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-N-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-metil]-ciclohexil}-acetamida
- 30 (71) 4-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-3-{2-[4-(morfolin-4-il-fenil-metil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona
- (72) 4-(3,4-diclorofenilsulfonil)-3-(2-(4-(1-morfolino-2-feniletil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona
- (73) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-N-[4-(morfolin-4-il-fenilmetil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- 35 (74) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (75) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-pirrolidin-1-il-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- 40 (76) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-N-[4-(fenil-pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (77) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-N-(4-(3-fenil-1-(piperidin-1-il)propil)ciclohexil)acetamida
- (78) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-N-(4-(1-morfolino-3-fenilpropil)ciclohexil)acetamida
- (79) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-N-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-metil]-ciclohexil}-acetamida
- 45 (80) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-pirrolidin-2-il]-1-[4-(morfolin-4-il-fenilmetil)-piperidin-1-il]-etanona

- (81) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-1-(4-(1-morfolino-2-feniletil)piperidin-1-il)etanona
- (82) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(morfolin-4-il-fenilmetil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- 5 (83) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (84) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-pirrolidin-1-il-propil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- (85) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(fenil-pirrolidin-1-il-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
- 10 (86) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(3-fenil-1-piperidin-1-il-propil)-ciclohexil]-acetamida
- (87) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-(1-morfolin-4-il-3-fenil-propil)-ciclohexil]-acetamida
- 15 (88) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-N-[4-[(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-metil]-ciclohexil]-acetamida
- (89) 2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-2-il]-1-[4-(morfolin-4-il-fenilmetil)-piperidin-1-il]-etanona
- (90) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)-1-(4-(1-morfolino-2-feniletil)piperidin-1-il)etanona
- (91) 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)indolin-2-carboxamida
- (92) 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(4-((dimetilamino)(3-fluorofenil)metil)ciclohexil)indolin-2-carboxamida
- 20 (93) 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(4-(1-(dimetilamino)-3-fenilpropil)ciclohexil)indolin-2-carboxamida
- (94) 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(4-((dimetilamino)(4-fluorofenil)metil)ciclohexil)indolin-2-carboxamida
- (95) 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)indolin-2-carboxamida
- (96) 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(4-(1-(dimetilamino)-3-fenilpropil)ciclohexil)metil)indolin-2-carboxamida
- 25 (97) 1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-N-(2-(4-(1-(dimetilamino)-3-fenilpropil)ciclohexil)etil)indolin-2-carboxamida
- (98) 2-(2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)fenil)-N-(2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)etil)acetamida
- 30 (99) 2-(2-(3,4-dicloro-N-metilfenilsulfonamido)fenil)-N-(2-(4-(1-(dimetilamino)-3-fenilpropil)ciclohexil)etil)acetamida
- (100) N-(2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)etil)-1-(4-metoxi-N-metilfenilsulfonamido)ciclohexancarboxamida
- (101) 2-(1-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxopiperazin-2-il)-N-(4-(morfolino(fenil)metil)ciclohexil)acetamida
- 35 (102) 2-(1-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxopiperazin-2-il)-N-(4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)ciclohexil)acetamida
- (103) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidroquinoxalin-2-il)-N-(4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)ciclohexil)acetamida
- (104) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-N-(4-(morfolino(fenil)metil)ciclohexil)acetamida
- (105) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-N-(4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)ciclohexil)acetamida
- 40 (106) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)-N-(4-(morfolino(fenil)metil)ciclohexil)acetamida
- (107) 2-(1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)-N-(4-(fenil(pirrolidin-1-il)metil)ciclohexil)acetamida
- (108) 1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metil)piperidin-1-il)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)etanona

- (109) 1-(4-((4-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)etanona
- (110) N-(3-(4-((3-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)naftalin-2-sulfonamida
- 5 (111) 1-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-feniletil)piperidin-1-il)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)etanona
- (112) 1-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fenilpropil)piperidin-1-il)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)etanona
- 10 (113) N-(3-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fenilpropil)piperidin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)naftaleno-2-sulfonamida
- (114) N-(3-(4-((4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metil)piperidin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)naftalin-2-sulfonamida
- (115) 1-(4-((3-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-(1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)etanona
- 15 (116) N-(3-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-feniletil)piperidin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)naftalin-2-sulfonamida
- (117) N-(3-(4-((4-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-oxo-1-fenilpropil)naftalen-2-sulfonamida
- (118) 3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-1-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-feniletil)piperidin-1-il)propan-1-ona
- 20 (119) 3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-1-(4-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-fenilpropil)piperidin-1-il)propan-1-ona
- (120) 3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-1-(4-((3-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona
- 25 (121) 3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-1-(4-((4-fluorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona
- (122) 3-(1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona
- 30 en forma del racemato; en forma de los enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de los enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de las bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

17. Procedimiento para preparar un derivado de sulfonamida sustituido según la fórmula **Ia**, en la que q representa 0 y los radicales o grupos R^1 - R^8 , R^H , R^J , A, Z y Q, y también m, n y p, tienen los significados indicados en la reivindicación 1, en el que se someten a reacción ácidos carboxílicos **III** utilizando aminas primarias o secundarias de la fórmula general **II**



en presencia de medios deshidratantes, por ejemplo sulfato de sodio o de magnesio, óxido de fósforo o reactivos como por ejemplo CDI, DCC (en caso dado unido a polímero), TBTU, EDCI, PyBOP o PFPTA, en caso dado en presencia de HOAt o HOBt y una base orgánica, por ejemplo DIPEA o piridina, en un disolvente orgánico como THF, diclorometano, éter dietílico, dioxano, DMF o acetonitrilo.

18. Medicamento que contiene al menos un derivado de sulfonamida sustituido según la reivindicación 1, en caso dado en forma del racemato; en forma de los enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de los enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de las bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles, y que en caso dado contiene aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

19. Utilización de un derivado de sulfonamida sustituido según la reivindicación 1, en caso dado en forma del racemato; en forma de los enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de los enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de las bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles, para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular de dolor agudo, visceral, neuropático o crónico y dolor inflamatorio.

20. Utilización de un derivado de sulfonamida sustituido según la reivindicación 1 para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

21. Utilización de un derivado de sulfonamida sustituido según la reivindicación 1 para producir un medicamento para el tratamiento de depresiones, incontinencia urinaria, diarrea, prurito, abuso de alcohol y drogas, estados atípicos, migraña, diabetes, enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedades neurológicas, inflamaciones de la piel, enfermedades reumáticas, shock séptico, síndrome de reperfusión, obesidad, como inhibidor de la angiogénesis y como ansiolítico.