

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 430**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 249/06 (2006.01)

C07D 261/18 (2006.01)

C07D 277/30 (2006.01)

C07D 307/68 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07C 231/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2005 E 05759144 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **24.01.2007 EP 1745009**

54 Título: **Derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos con heteroarilo**

30 Prioridad:

10.05.2004 DE 102004023635

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

12.02.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SUNDERMANN, CORINNA y
SUNDERMANN, BERND**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 395 430 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos con heteroarilo

5 La presente invención se refiere a derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos, a procedimientos para su producción, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos para producir medicamentos.

10 El tratamiento de estados de dolor crónicos y no crónicos tiene gran importancia en medicina. Existe una necesidad mundial de terapias contra el dolor eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento satisfactorio para el paciente y selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se pone de manifiesto en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

15 Los opioides- μ clásicos, como la morfina, son muy eficaces para la terapia de los dolores severos a muy severos y tienen gran importancia en el tratamiento del dolor. Sin embargo, además de influir en el receptor opioide- μ , puede resultar ventajoso influir también en otros receptores opioides, en particular en el receptor ORL-1, ya que los opioides- μ puros también presentan efectos secundarios no deseables, como estreñimiento y depresión respiratoria, y además pueden producir dependencia. Los receptores opioides δ , κ y ORL-1 también intervienen en eventos de dolor (Opioids: Introduction, pp. 127-150, Further Opioid Receptors, 455-476, en: Analgesics - From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH, 2002).

20 También es sabido que la influencia en la reabsorción de la serotonina y/o la noradrenalina puede tener consecuencias positivas en el espectro de los efectos y efectos secundarios de los opioides (por ejemplo el tramadol, véase Opioids with Clinical Relevance: Tramadol, 228-230 en: Analgesics - From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH, 2002).

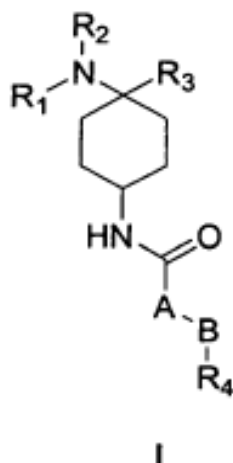
25 El receptor ORL1 interviene además en la regulación de otros procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Éstos son, entre otros, el aprendizaje y la memoria (Manabe y col., Nature, 394, 1997, pp. 577-581), la capacidad auditiva (Nishi y col., EMBO J., 16, 1997, pp. 1858-1864) y muchos otros procesos. En el artículo de Calo y col. (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261 - 1283) se muestra una sinopsis de las indicaciones o los procesos biológicos en los que el receptor ORL1 desempeña o muy probablemente podría desempeñar una función. Entre otros se mencionan: analgesia, estimulación y regulación de la alimentación, influencia en agonistas- μ como la morfina, tratamiento de síndromes de abstinencia, reducción del potencial de adicción a opioides, ansiolisis, modulación de la actividad motora, trastornos de la memoria, epilepsia; modulación de la distribución de neurotransmisores, en particular de glutamato, serotonina y dopamina, y, en consecuencia, enfermedades neurodegenerativas; influencia en el sistema cardiovascular, provocación de erecciones, diuresis, antinatriuresis, metabolismo electrolítico, presión arterial, enfermedades de reservorios de agua, motilidad intestinal (diarrea), efectos relajantes de las vías respiratorias, reflejo de micción (incontinencia urinaria). También se discute la utilización de agonistas y antagonistas como anoréxicos, analgésicos (también en administración conjunta con opioides) o nootrópicos.

35 En el estado actual de la técnica (WO 02090317) se conocen compuestos estructuralmente similares con afinidad por el receptor ORL-1. Hasta la fecha no se ha descrito ninguna influencia de esta clase de estructura en la reabsorción de la noradrenalina y la serotonina.

40 El documento EP-A 1 323 710 también describe compuestos estructuralmente comparables, pero ningún grupo correspondiente al grupo R⁴ en la fórmula (I) está unido directa o indirectamente a A. El documento EP-A 1 323 710 no indica en qué medida estos compuestos siguen siendo o pueden seguir siendo farmacológicamente activos.

45 El objeto de la presente invención consistía en poner a disposición medicamentos que actuaran sobre el sistema receptor opioide y, en consecuencia, que fueran adecuados como medicamentos, en particular para el tratamiento de diferentes enfermedades relacionadas con este sistema de acuerdo con el estado actual de la técnica o para ser utilizados en las indicaciones mencionadas en éste. Los compuestos también debían influir en la reabsorción de la noradrenalina y la serotonina.

Así, el objeto de la invención consiste en derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos de fórmula general I



donde

5 R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);

o los grupos R^1 y R^2 representan juntos $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$.

10 donde R^{10} es H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso 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, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃); C(O)fenilo, C(O)heteroarilo, C(O)alquilo(C₁₋₅), en cada caso sustituido o no sustituido;

15 R^3 representa alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso 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, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃);

A representa heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

B representa $(\text{CH}_2)_m$, siendo $m = 0, 1$; SO_2 , O, S, C(O), C(S);

20 R^4 representa heteroarilo o arilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o un grupo heteroarilo o arilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, enlazado a través de una cadena alquilo(C₁₋₃);

en forma de racemato, de enantiómeros, diastereoisómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles.

25 Los compuestos según la invención muestran una buena unión al receptor μ y al receptor ORL-1, pero también a otros receptores opioides. Sorprendentemente se ha comprobado que los compuestos también son buenos inhibidores de la reabsorción de la noradrenalina y la serotonina. Por consiguiente, también son adecuados para el tratamiento de depresiones y/o bulimia y/o anorexia y/o catalepsia y/o como ansiolíticos y/o para aumentar la vigilancia y/o la libido.

30 En el sentido de esta invención, las expresiones "alquilo(C₁₋₅)" y "alquilo(C₁₋₃)" incluyen grupos hidrocarburo acíclicos, saturados o insaturados, que pueden ser de cadena ramificada o lineal y que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos, de 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de C o 1, 2 ó 3 átomos de C, respectivamente, es decir, alcanilos(C₁₋₅), alquénilos(C₂₋₅) y alquínilos(C₂₋₅) o alcanilos(C₁₋₃), alquénilos(C₂₋₃) y alquínilos(C₂₋₃), respectivamente. Los alquénilos presentan al menos un enlace doble C-C y los alquínilos al menos un enlace triple C-C. Ventajosamente, el alquilo se selecciona de entre el grupo que incluye metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{=CH}_2)-\text{CH}_3$), propinilo ($-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), 1,1-dimetiletilo, 1,1-dimetilpropilo, butenilo, butinilo, pentenilo y pentinilo.

35 Para los fines de esta invención, la expresión "cicloalquilo" o "cicloalquilo(C₃₋₈)" se refiere a hidrocarburos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, pudiendo tratarse de hidrocarburos saturados o insaturados (pero no aromáticos), sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos. En relación con "cicloalquilo", el concepto también incluye cicloalquilos saturados o insaturados (pero no aromáticos) donde uno o dos átomos de carbono están sustituidos por un

heteroátomo S, N u O. Ventajosamente, el cicloalquilo(C₃₋₆) se selecciona de entre el grupo que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también tetrahidropiraniolo, dioxaniolo, dioxolanilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolinonilo y pirrolidinilo.

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

10 En el sentido de esta invención, la expresión "arilo" representa sistemas de anillo carbocíclicos con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en ninguno de los anillos, entre otros: fenilos, naftilos y fenantrenilos, fluorantenilos, fluorenilos, indanilos y tetralinilos. Los grupos arilo también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos. Cada grupo 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. Los grupos fenilo y naftilo son especialmente ventajosos.

15 La expresión "heteroarilo" representa un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos 1 y en caso dado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, pudiendo los heteroátomos ser iguales o diferentes y pudiendo el heterociclo 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 grupo heteroarilo se selecciona de entre el grupo que incluye pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo u oxadiazolilo, pudiendo tener lugar la unión con los compuestos de estructura general I a través de cualquiera de los miembros posibles del anillo del grupo heteroarilo.

25 En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido" en relación con "alquilo" se entiende la sustitución de uno o más grupos hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, =O, =S, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-cicloalquilo, NH-alquilarilo, NH-alquilheteroarilo, NH-alquilo-OH, N(alquilo)₂, N(alquilarilo)₂, N(alquilheteroarilo)₂, N(cicloalquilo)₂, N(alquilo-OH)₂, NH(C=O)alquilo, NH(C=O)arilo, NO₂, SH, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquilheteroarilo, S-cicloalquilo, S-alquilo-OH; S-alquilo-SH, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilheteroarilo, O-cicloalquilo, O-alquilo-OH, CHO, C(=O)alquilo(C₁₋₆), C(=S)alquilo(C₁₋₆), C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆)arilo, C(=S)alquilo(C₁₋₆)arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(=O)-cicloalquilo, C(=S)-cicloalquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquilarilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquilarilo)₂, C(=O)N(alquilheteroarilo)₂, C(=O)N(cicloalquilo)₂, SO-alquilo, SO₂-alquilo, SO₂NH₂, SO₃H, PO(O-alquilo(C₁₋₆))₂, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, debiendo entenderse por "grupos sustituidos de forma múltiple" aquellos que están sustituidos varias veces, por ejemplo dos o tres veces, en átomos diferentes o iguales, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de 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. Dado el caso, un sustituyente también puede estar sustituido a su vez; por ejemplo, -O-alquilo también incluye, entre otros, -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH.

40 En el sentido de esta invención, por "sustituido de forma simple o múltiple" en relación con "arilo", "heteroarilo" y "cicloalquilo" se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quintuple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquilarilo, NH-alquilheteroarilo, NH-cicloalquilo, NH-alquilo-OH, N(alquilo)₂, N(alquilarilo)₂, N(alquilheteroarilo)₂, N(cicloalquilo)₂, N(alquilo-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquilheteroarilo, S-cicloalquilo, S-alquilo-OH, S-alquilo-SH, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilheteroarilo, O-cicloalquilo, O-alquilo-OH, CHO, C(=O)alquilo(C₁₋₆), C(=S)alquilo(C₁₋₆), C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)-alquilo(C₁₋₆)arilo, C(=S)-alquilo(C₁₋₆)arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(=O)-cicloalquilo, C(=S)-cicloalquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquilarilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-cicloalquilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquilarilo)₂, C(=O)N(alquilheteroarilo)₂, C(=O)N(cicloalquilo)₂, S(O)-alquilo, S(O)-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo,



50 SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, =O, =S; ; alquilo, cicloalquilo, arilo y/o heteroarilo; 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.

55 Por el concepto "sal" se ha de entender cualquier forma del principio activo según la invención en la que éste adopte una forma iónica o esté cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o se encuentre en solución. Por este concepto también se han de entender complejos del principio activo con otras moléculas e iones, en particular complejos formados por interacciones iónicas. Principalmente, por este concepto se entienden (y esto constituye también una forma de realización preferente de esta invención) sales fisiológicamente compatibles, en particular sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases y sales fisiológicamente compatibles con aniones o ácidos, o también una sal formada con un ácido fisiológicamente compatible o un catión fisiológicamente compatible.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente compatible con aniones o ácidos" se entienden sales de al menos uno de los compuestos según la invención -en la mayoría de los casos protonizado, por ejemplo en el nitrógeno- como catión, con al menos un anión, que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. En particular, en el sentido de esta invención, por dicho concepto se entiende la sal formada con un ácido fisiológicamente compatible, es decir, sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de determinados ácidos se mencionan las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido fosfórico, ácido maleico, ácido malónico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. La sal clorhidrato, citrato y hemicitrato son especialmente preferentes.

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 y/o mamíferos. El clorhidrato y el citrato son especialmente preferentes. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente compatible con cationes o bases" se entienden sales de al menos uno de los compuestos según la invención -en la mayoría de los casos un ácido (desprotonado)- como anión, con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente compatibles, en particular en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, y también sales amónicas, pero principalmente sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un catión fisiológicamente compatible" se entienden sales de al menos uno de los compuestos correspondientes, como anión, con al menos un catión inorgánico que sea fisiológicamente compatible, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, y también sales amónicas, pero principalmente sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

En una forma de realización preferente de los derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según la invención:

R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H; alquilo(C_{1-5}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

o los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y significan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$;

siendo R^{10} igual a H; alquilo(C_{1-5}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

Son especialmente preferentes los derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos donde R^1 y R^2 significan, independientemente entre sí, CH_3 o H, no siendo R^1 y R^2 iguales a H al mismo tiempo, o R^1 y R^2 representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$ o $(CH_2)_6$.

También son preferentes los derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos donde

R^3 es ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{5-6}), fenilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C_{1-2}) saturado no ramificado;

en particular

R^3 es fenilo, furilo, tiofenilo, naftilo, bencilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o benzotiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C_{1-2}) saturado no ramificado.

Son especialmente preferentes los derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos donde R^3 representa fenilo, fenetilo, tiofenilo, piridilo o bencilo, en cada caso sustituido o no sustituido, de forma especialmente preferente 4-metilbencilo, 2-metilbencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 3-metilbencilo, 2-fluorobencilo, bencilo, fenetilo, fenilo, piridilo, tiofenilo y 3-fluorofenilo.

- 5 También son preferentes los derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos donde A representa pirrolilo, tiofenilo, furanilo, pirazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrahidroisoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalacinilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo y carbazolilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.
- Son especialmente preferentes los derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos donde A representa piridilo, tiofenilo, pirazolilo, triazolilo, tetrahidroisoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y furanilo.
- También son preferentes los derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos donde B representa $(CH_2)_m$, siendo $m = 0, 1; SO_2, O, S$.
- 10 Además son preferentes los derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos donde R^4 representa fenilo, bencilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, pirazolilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, isoquinolinilo, ftalazina, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzotiazol, benzotriazol, quinolinilo, carbazol, isoxazolilo, oxazolilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, indazolilo, bencimidazolilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo,
- 15 piridilo, furilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C_{1-2}) saturado no ramificado;
- en particular
- R^4 representa fenilo, bencilo, naftilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirazolilo, benzofuranilo, isoquinolinilo, benzotiazol, benzotriazol, quinolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, indolilo, pirrolilo, piridilo,
- 20 pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.
- Son especialmente preferentes los derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos donde R^4 representa fenilo, pirazolilo o tiofenilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.
- Son totalmente preferentes los derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos del siguiente grupo:
- 25 (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-amida de ácido 1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 (4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 (4-bencil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 (4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
- 30 N-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-fenoxicotinamida,
 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)nicotinamida,
 N-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexil)-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)-acetamida,
 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]nicotinamida,
 N-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexil)-2-fenoxicotinamida,
- 35 (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 5-(4-clorofenil)-2-metilfuran-3-carboxílico,
 (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 N-(4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-nicotinamida,
 (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
- 40 (4-bencil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 N-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)-acetamida,
 (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 (4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexil)amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,

- [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 N-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)-2-fenoxinicotinamida,
 (4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]-amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
- 5 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]-nicotinamida,
 [4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
- 10 [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 N-(4-dimetilamino-4-fenetilciclohexil)-2-fenoxinicotinamida,
 [4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 (4-dimetilamino-4-fenetilciclohexil)amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
- 15 [4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
 (4-dimetilamino-4-fenetilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 N-(4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)-2-fenoxinicotinamida,
 [4-dimetilamino-4-(3-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
- 20 [4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
 N-[4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-2-(4-cloro-fenilsulfanil)nicotinamida,
 2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)-N-(4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)-acetamida,
 [4-dimetilamino-4-(3-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 N-[4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)acetamida,
- 25 [4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 [4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 (4-dimetilamino-4-fenetilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 (4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 N-[4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]-2-fenoxinicotinamida,
- 30 N-[4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)acetamida,
 N-(4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)-2-fenoxinicotinamida,
 (4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 5-(tiofen-2-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol[4,5-c]piridin-3-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
- 35 [4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
 (4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 N-(4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)-acetamida,

- N-[4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)acetamida,
 [4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-(2-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]-nicotinamida,
- 5 (4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
 N-[4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-2-fenoxinicotinamida,
 2-fenoxi-N-(4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)nicotinamida,
 (4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-(4-clorofenil)-2-metilfuran-3-carboxílico,
 (4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 5-(3-trifluorometil-bencilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol[4,5-c]piridin-3-carboxílico,
- 10 N-[4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]-2-fenoxinicotinamida,
 N-[4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]-2-fenoxinicotinamida,
 (4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 5-(4-clorofenil)-2-metilfuran-3-carboxílico,
- 15 [4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 [4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 (4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
 (4-morfolin-4-il-4-fenilciclohexil)amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
- 20 N-[4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-2-fenoxinicotinamida,
 N-[4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)acetamida,
 (4-azepan-1-il-4-bencilciclohexil)amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
- 25 [4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 (4-bencil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
- 30 (4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 (4-azepan-1-il-4-bencilciclohexil)amida de ácido 1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico,
- 35 [4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-(2-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 (4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,

- [4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 (4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico,
 5 [4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 [4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico,
 [4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico,
 10 [4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
 (4-azepan-1-il-4-bencilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]-nicotinamida,
 N-[4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]-2-fenoxinicotinamida,
 15 (4-bencil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
 [4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 N-(4-bencil-4-morfolin-4-ilciclohexil)-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-nicotinamida,
 (4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 20 [4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 N-(4-azepan-1-il-4-bencilciclohexil)-2-fenoxinicotinamida,
 [4-(2-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 N-[4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]-2-fenoxinicotinamida,
 [4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metoxisoxazol-4-carboxílico,
 25 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]nicotinamida,
 [4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 clorhidrato de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 diastereoisómero apolar,
 30 clorhidrato de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 diastereoisómero polar,
 clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 diastereoisómero apolar,
 clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 diastereoisómero polar,
 35 clorhidrato de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 diastereoisómero apolar,
 clorhidrato de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 diastereoisómero polar,

- clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero apolar,
- clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero polar,
- 5 clorhidrato de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero apolar,
- clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero apolar,
- 10 clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero polar,
- en forma de racemato; de enantiómeros, diastereoisómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles.
- 15 Las sustancias según la invención actúan por ejemplo sobre el receptor ORL-1, que es relevante en relación con diferentes enfermedades, de modo que 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 ácido ciclohexilcarboxílico sustituido según la invención y en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.
- 20 Además de al menos un derivado de ciclohexil-1,4-diamina sustituido según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados, también materiales vehículo, 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, tabletas, píldoras, parches, cápsulas, apósitos/apósitos en *spray* o aerosoles. La selección de los adyuvantes, etc. y de la cantidad a utilizar 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. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de tabletas, 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 ciclohexil-1,4-diamina 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 a utilizar por vía oral o percutánea pueden liberar los derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según la invención de forma retardada. Los derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según la invención también se pueden utilizar en formas de depósito de larga duración parenterales, por ejemplo implantes o bombas implantadas. En principio también se pueden añadir a los medicamentos según la invención otros principios activos conocidos por los especialistas.
- 25
- 30
- 35 La cantidad de principio activo a administrar al paciente varía en función del peso del paciente, el tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,00005 a 50 mg/kg, preferentemente de 0,01 a 5 mg/kg, de al menos un derivado de ciclohexil-1,4-diamina sustituido según la invención.
- Para todas las formas de los medicamentos según la invención arriba indicadas es especialmente preferente que el medicamento, además de al menos un derivado de ciclohexil-1,4-diamina sustituido, también contenga otro principio activo, principalmente un opioide, preferentemente un opioide fuerte, en particular morfina, o un anestésico, preferentemente hexobarbital o halotano.
- 40
- En una forma preferente del medicamento, éste contiene un derivado de ciclohexil-1,4-diamina sustituido según la invención en forma de diastereoisómero y/o enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de una mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.
- 45 El receptor ORL-1, pero también los otros receptores opioides, han sido identificados principalmente en casos de dolor. En consecuencia, los derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según la invención se pueden utilizar para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.
- Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de ciclohexil-1,4-diamina sustituido según la invención para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.
- 50
- Otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de ciclohexil-1,4-diamina sustituido según la invención para producir un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, catalepsia, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síndromes de abstinencia, abuso y/o

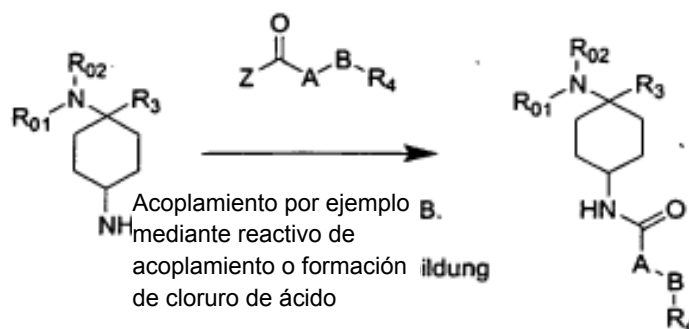
dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la conducta alimentaria, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria, o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, o para la administración conjunta en caso de tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la distribución de neurotransmisores y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con ésta, para el tratamiento de síndromes de abstinencia, y/o para reducir el potencial de adicción a opioides.

En una de las utilizaciones arriba indicadas puede ser preferible que el derivado de ciclohexil-1,4-diamina sustituido utilizado se encuentre en forma de diastereoisómero y/o enantiómero 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 un procedimiento para el tratamiento, en particular en una de las indicaciones arriba mencionadas, de un mamífero no humano o humano que requiera un tratamiento contra el dolor, en particular dolor crónico, mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un derivado de ciclohexil-1,4-diamina sustituido según la invención, o de un medicamento según la invención.

Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de los derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según la invención tal como se indica en la siguiente descripción y en los ejemplos.

Los grupos R^{01} y R^{02} tienen el significado indicado para R^1 y R^2 en los compuestos según la invención de acuerdo con la fórmula I y además pueden representar, independientemente entre sí, un grupo protector. Los demás grupos tienen el significado indicado en la fórmula I:



Z = OH, Cl, éster activo

Para la síntesis de las ciclohexano-1,4-diaminas según la invención son adecuados en principio los múltiples métodos existentes para la preparación de amidas conocidos por los especialistas.

El procedimiento según la invención se basa en el enlace de ciclohexano-1,4-diaminas sustituidas, cuya preparación se da a conocer en la literatura (WO 02090317), con anhídridos, ácidos carboxílicos o preferentemente sus análogos activados, en particular sus haluros de ácido o ésteres activos, para transformarlas así en los compuestos según la invención.

Las reacciones con anhídridos se llevan a cabo preferentemente en disolventes apróticos polares o apolares, como DMF, DMSO, dietil éter, diisopropil éter, THF, tolueno, diclorometano o acetonitrilo, a temperaturas entre -20 y +110°C, preferentemente entre -10 y +40°C.

En caso de reacción con cloruros de ácido también se utilizan disolventes apróticos polares o apolares a los que se ha añadido previamente una base auxiliar orgánica o inorgánica, preferentemente una amina terciaria como trietilamina, diisopropilamina o DMAP. Además de estas aminas, por ejemplo la piridina también es adecuada como base y como disolvente. Preferentemente se someten a reacción los cloruros de ácido con aminas a -10 y +40°C en diclorometano o cloroformo en presencia de trietilamina o piridina y en caso dado cantidades catalíticas de DMAP.

Para la reacción de la función ácido carboxílico con la amina está disponible toda la gama de métodos de preparación de amidas conocidos por los especialistas. En este contexto resulta ventajoso utilizar medios deshidratantes orgánicos o inorgánicos, por ejemplo tamiz molecular, sulfato de magnesio, ácido sulfúrico o carbodiimidias como DCC o DIC, estas últimas en caso dado en presencia de HOBt. Estas reacciones también se llevan a cabo preferentemente en disolventes apróticos polares o apolares, a temperaturas entre -20 y +110°C, preferiblemente entre -10 y +40°C.

En caso dado, a continuación se disocian los grupos protectores.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención, pero no limitan la idea general de la misma.

Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados.

Todas las temperaturas están sin corregir.

5 La indicación "éter" significa dietil éter, "EE" acetato de etilo y "DCM" diclorometano. La indicación "equivalentes" significa equivalentes de cantidades de sustancia, "p.f." punto de fusión o intervalo de fusión, "desc." descomposición, "TA" temperatura ambiente, "abs." absoluto (anhidro), "rac." racémico, "conc." concentrado, "min" minutos, "h" horas, "d" días, "% en volumen" por ciento en volumen, "% en masa" por ciento en masa, y "M" es una indicación de la concentración en mol/l.

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

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

Las proporciones de mezcla de los agentes eluyentes para los análisis cromatográficos están indicadas siempre en volumen/volumen.

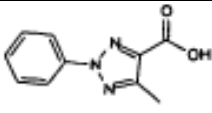
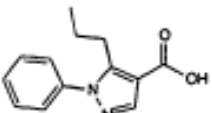
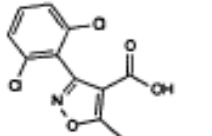
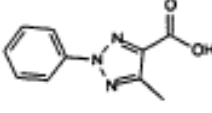
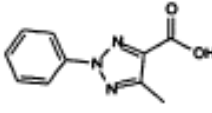
15 Los compuestos utilizados más abajo se pueden obtener comercialmente o su preparación es conocida en el estado actual de la técnica o ha sido derivada del estado actual de la técnica de modo evidente para los especialistas.

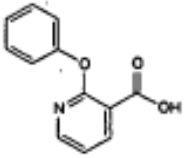
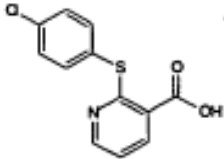
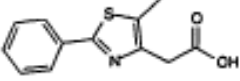
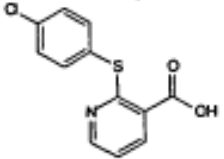
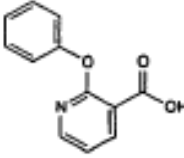
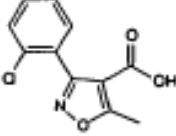
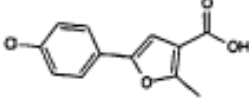
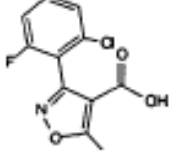
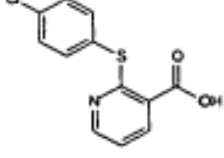
Instrucciones generales:

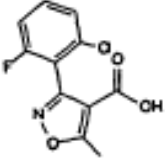
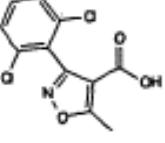
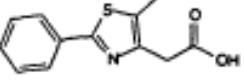
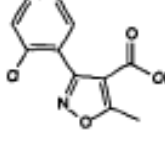
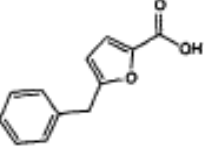
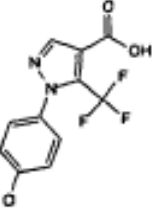
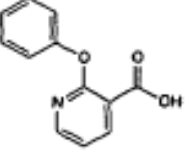
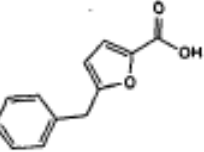
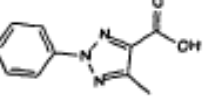
20 A 0,1 mmol de la ciclohexano-1,4-diamina se añadieron 0,1 mmol de un cloruro de ácido producido a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes mediante métodos conocidos por los especialistas (véase la Tabla 1), en presencia de 1,05 equivalentes de trietilamina. La mezcla se agitó durante 12 horas y a continuación se combinó con una disolución de carbonato sódico 1M. El producto se obtuvo mediante extracción con 3 x 2 ml de diclorometano en cada caso y separación del disolvente.

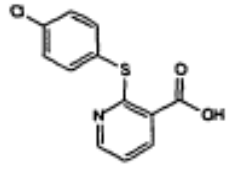
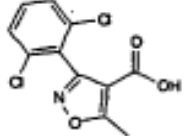
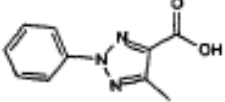
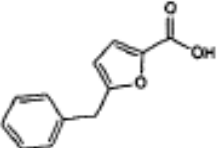
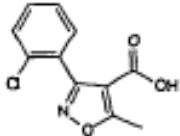
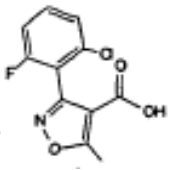
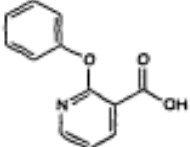
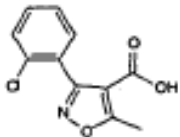
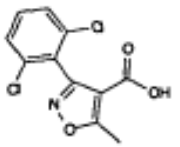
En la Tabla 1 se indican los ácidos carboxílicos utilizados en el último paso de los ejemplos.

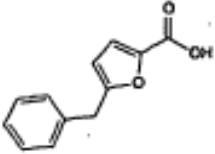
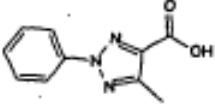
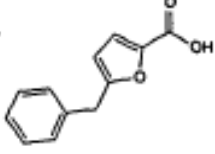
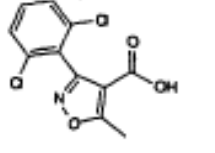
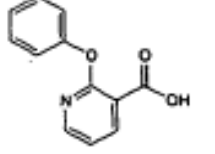
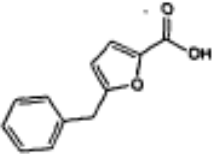
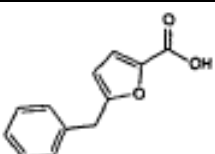
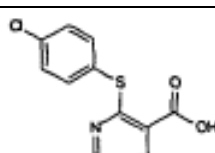
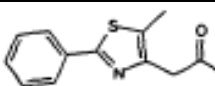
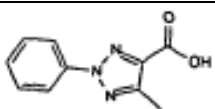
Tabla 1 Lista de los ejemplos y representación del ácido carboxílico utilizado en el último paso de síntesis

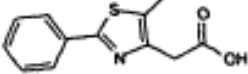
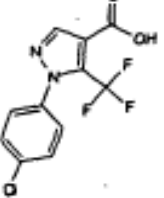
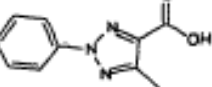
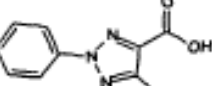
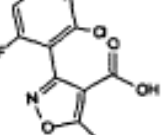
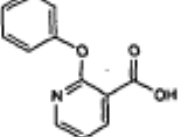
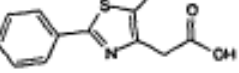
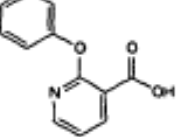
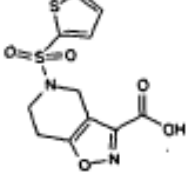
Ejemplo	Ácido carboxílico utilizado	Nombre del ejemplo de compuesto
1		(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
2		[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico
3		(4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
4		(4-bencil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
5		(4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

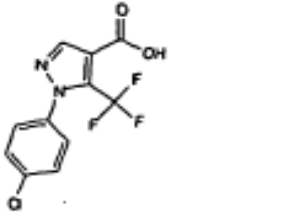
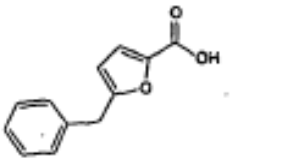
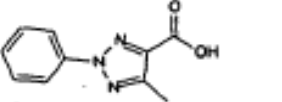
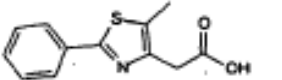
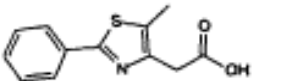
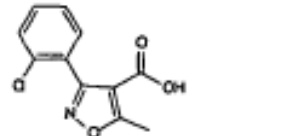
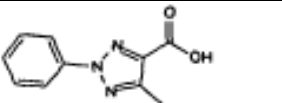
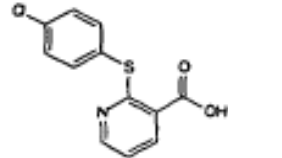
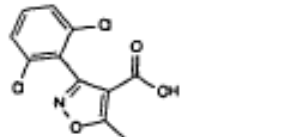
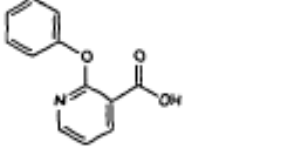
Ejemplo	Ácido carboxílico utilizado	Nombre del ejemplo de compuesto
6		N-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-fenoxi-nicotinamida
7		2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)nicotinamida
8		N-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-il-ciclohexil)-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)-acetamida
9		2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]nicotinamida
10		N-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexil)-2-fenoxinicotinamida
11		(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
12		[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 5-(4-clorofenil)-2-metilfuran-3-carboxílico
13		(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
14		N-(4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-nicotinamida

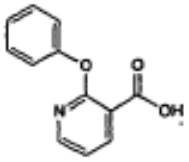
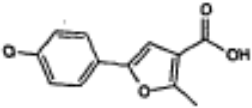
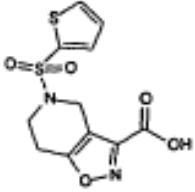
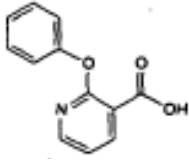
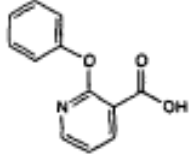
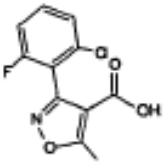
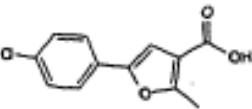
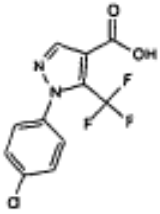
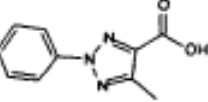
Ejemplo	Ácido carboxílico utilizado	Nombre del ejemplo de compuesto
15		(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
16		(4-bencil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
17		N-(4-dimetilamino-4-fenetilciclohexil)-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)-acetamida
18		(4-dimetilamino-4-fenetilciclohexil)amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
19		(4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico
20		[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
21		N-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)-2-fenoxinicotinamida
22		(4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico
23		[4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

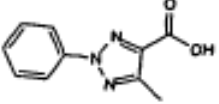
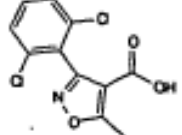
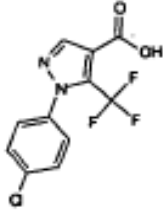
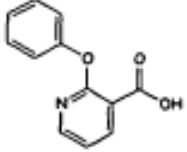
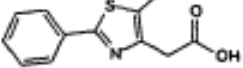
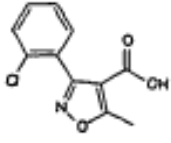
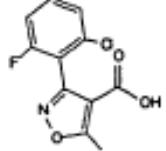
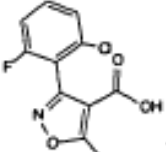
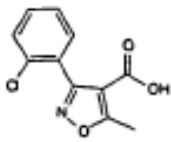
Ejemplo	Ácido carboxílico utilizado	Nombre del ejemplo de compuesto
24		2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]nicotinamida
25		[4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
26		[4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
27		[4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico
28		[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
29		[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
30		N-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-fenoxi-nicotinamida
31		[4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
32		[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico

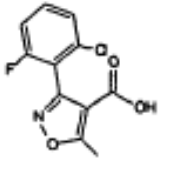
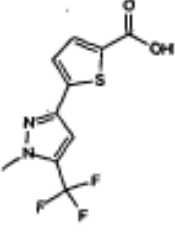
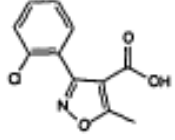
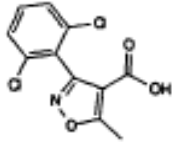
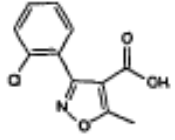
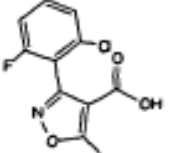
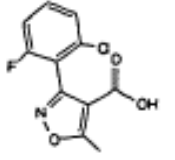
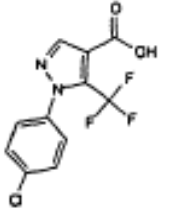
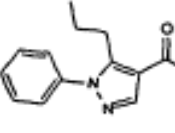
Ejemplo	Ácido carboxílico utilizado	Nombre del ejemplo de compuesto
33		(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico
34		[4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]-amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
35		[4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico
36		(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
37		N-(4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)-2-fenoxi-nicotinamida
38		[4-dimetilamino-4-(3-metil-encil)ciclohexil]amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico
39		[4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico
40		N-[4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-2-(4-clorofenilsulfanil)nicotinamida
41		2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)-N-(4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)-acetamida
42		[4-dimetilamino-4-(3-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

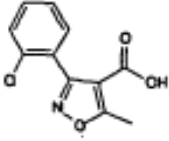
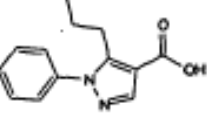
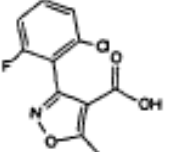
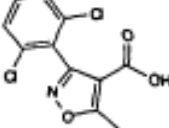
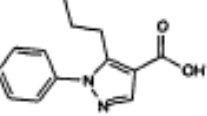
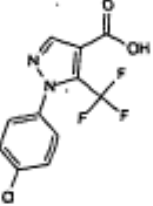
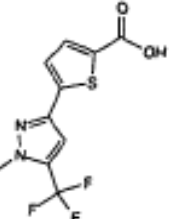
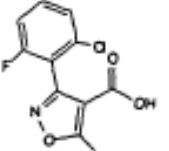
Ejemplo	Ácido carboxílico utilizado	Nombre del ejemplo de compuesto
43		N-[4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)acetamida
44		[4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
45		[4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
46		(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
47		(4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
48		N-[4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]-2-fenoxinicotinamida
49		N-[4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)acetamida
50		N-(4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)-2-fenoxi-nicotinamida
51		(4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 5-(tiofen-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[4,5-c]piridin-3-carboxílico

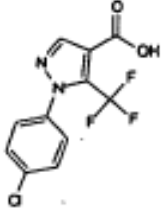
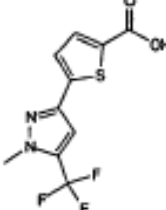
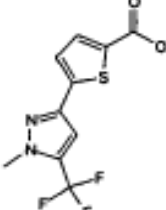
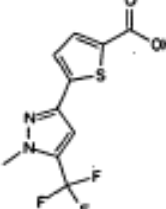
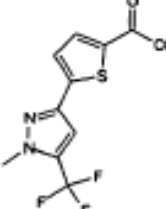
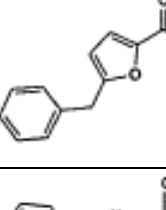
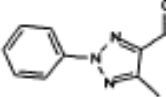
Ejemplo	Ácido carboxílico utilizado	Nombre del ejemplo de compuesto
52		[4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
53		[4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico
54		(4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
55		N-(4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)acetamida
56		N-[4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)acetamida
57		[4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
58		[4-(2-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
59		2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]nicotinamida
60		(4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
61		N-[4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-2-fenoxinicotinamida

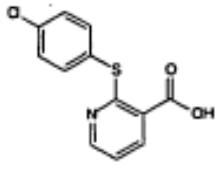
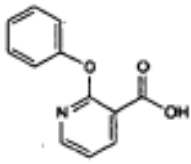
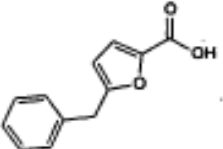
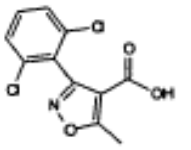
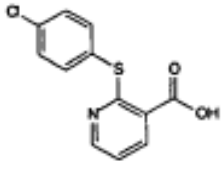
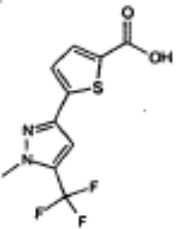
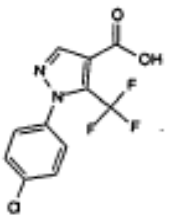
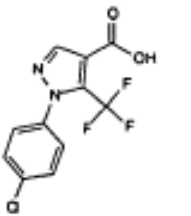
Ejemplo	Ácido carboxílico utilizado	Nombre del ejemplo de compuesto
62		2-fenoxi-N-(4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)-nicotinamida
63		(4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-(4-clorofenil)-2-metilfuran-3-carboxílico
64		(4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 5-(3-trifluorometil-bencilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol[4,5-c]piridin-3-carboxílico
65		N-[4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]-2-fenoxinicotinamida
66		N-[4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]-2-fenoxinicotinamida
67		(4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
68		[4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 5-(4-clorofenil)-2-metilfuran-3-carboxílico
69		[4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
70		[4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

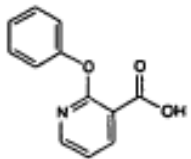
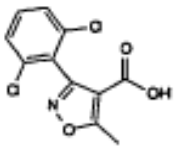
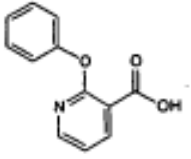
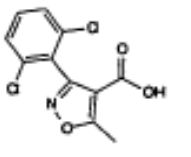
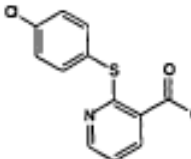
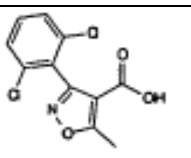
Ejemplo	Ácido carboxílico utilizado	Nombre del ejemplo de compuesto
71		[4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
72		(4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
73		(4-morfolin-4-il-4-fenilciclohexil)amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
74		N-[4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-2-fenoxinicotinamida
75		N-[4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)acetamida
76		(4-azepan-1-il-4-bencilciclohexil)amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
77		[4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico
78		[4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico
79		[4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico

Ejemplo	Ácido carboxílico utilizado	Nombre del ejemplo de compuesto
80		[4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
81		(4-bencil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carboxílico
82		[4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
83		[4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
84		(4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
85		[4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico
86		[4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
87		[4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
88		(4-azepan-1-il-4-bencilciclohexil)amida de ácido 1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico

Ejemplo	Ácido carboxílico utilizado	Nombre del ejemplo de compuesto
89		[4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
90		[4-(2-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-amida de ácido 1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico
91		(4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
92		[4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
93		[4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico
94		(4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
95		[4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico
96		[4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

Ejemplo	Ácido carboxílico utilizado	Nombre del ejemplo de compuesto
97		(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
98		[4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico
99		[4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico
100		[4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico
101		[4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico
102		[4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico
103		(4-azepan-1-il-4-bencilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

Ejemplo	Ácido carboxílico utilizado	Nombre del ejemplo de compuesto
104		2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]nicotinamida
105		N-[4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]-2-fenoxinicotinamida
106		(4-bencil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico
107		[4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
108		N-(4-bencil-4-morfolin-4-ilciclohexil)-2-(4-cloro-fenilsulfanil)nicotinamida
109		(4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofen-2-carboxílico
110		[4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
111		[4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

Ejemplo	Ácido carboxílico utilizado	Nombre del ejemplo de compuesto
112		N-(4-azepan-1-il-4-bencilciclohexil)-2-fenoxi-nicotinamida
113		[4-(2-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico
114		N-[4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]-2-fenoxinicotinamida
115		[4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]-amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metoxiisoxazol-4-carboxílico
116		2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]nicotinamida
117		[4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico

Algunos ejemplos seleccionados se sintetizaron también a mayor escala.

Ejemplo 118:

5 Clorhidrato de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero apolar

10 El diastereoisómero apolar de 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetilciclohexano-1,4-diamina (350 mg) se cargó con 220 µl de trietilamina (1,05 equivalentes molares) y cantidades catalíticas de DMAP (aproximadamente 5 mg) en 3,5 ml de diclorometano. Luego se añadieron gota a gota, a -10°C, 400 mg de cloruro de 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carbonilo (1,05 equivalentes molares), disueltos en 2 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó durante una noche bajo calentamiento a temperatura ambiente. Para el procesamiento, la mezcla se ajustó a un valor alcalino (pH > 10) con lejía de sosa 2M bajo enfriamiento con hielo, la fase orgánica se separó, la fase orgánica se extrajo con diclorometano (20 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El producto crudo obtenido (690 mg) se cromatografió en gel de sílice (4,0 x 15 cm) con metanol/acetato de etilo (V:V = 1:1). Se obtuvieron 530 mg del diastereoisómero apolar de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico que, disueltos en 50 ml de 2-butanona, se transformaron en el clorhidrato correspondiente (380 mg, p.f. 231 - 232°C) mediante adición de 21 µl de agua y 150 µl de clorotrimetilsilano, concentración posterior hasta sequedad y agitación con 10 ml de acetato de etilo durante una noche.

Ejemplo 119:

Clorhidrato de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero polar

5 Tal como se describe en el Ejemplo 118, el diastereoisómero polar de 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetilciclohexano-1,4-diamina (350 mg) se sometió a reacción con 400 mg de cloruro de 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carbonilo y se procesó análogamente. El producto crudo obtenido (590 mg) se cromatografió con gel de sílice (4,0 x 15 cm) con acetato de etilo/n-hexano/metanol (V:V = 1:1:1). Se obtuvieron 440 mg del diastereoisómero polar de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico, que se transformaron en el clorhidrato correspondiente (460 mg de sólido blanco, p.f. 209 - 211°C) mediante adición de 17 µl de agua y 120 µl de clorotrimetilsilano.

10 **Ejemplo 120:**

Clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, diastereoisómero apolar

15 A 650 mg de una mezcla cis/trans de N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina se añadieron, bajo agitación a 0°C, 600 mg de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1 equivalente molar) disueltos en 5 ml de DMF, 460 µl de N,N-diisopropilcarbodiimida (DIC, 1 equivalente molar) y 400 µg de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 1 equivalente molar). Después de tres horas a esa temperatura, la mezcla se agitó durante una noche bajo calentamiento a temperatura ambiente. Para el procesamiento se añadió una disolución de carbonato sódico 1M (pH > 10) y el producto crudo se aisló mediante extracción con acetato de etilo THF (V:V = 1:1), secado subsiguiente sobre sulfato de sodio y concentración. La fracción principal de 547 mg, obtenida después de una cromatografía en gel de sílice (3,0 x 18 cm) con 100 ml de dietil éter seguido de 350 ml de dietil éter/metanol (V:V = 2:1), se disolvió en 20 ml de 2-butanona y 10 ml de acetato de etilo y se transformó en el clorhidrato correspondiente del diastereoisómero apolar (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (210 mg de sólido blanco, p.f. 245 - 247°C) mediante adición de 24,4 µl de agua, 172 µl de clorotrimetilsilano y 10 ml de diisopropil éter.

Ejemplo 121:

25 Clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, diastereoisómero polar

30 Tal como se describe en el Ejemplo 120, también se obtuvieron 238 mg del diastereoisómero polar de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico que, disueltos en 5 ml de 2-butanona y 5 ml de acetato de etilo, se transformaron en el clorhidrato correspondiente (165 mg de sólido blanco) mediante adición de 10,6 µl de agua, 75 µl de clorotrimetilsilano y 10 ml de diisopropil éter.

Ejemplo 122:

Clorhidrato de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero apolar

35 Tal como se describe en el Ejemplo 120, 700 mg de una mezcla cis/trans de 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetilciclohexano-1,4-diamina se sometieron a reacción con 810 mg de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (1 equivalente molar) y se aisló el producto crudo (1,86 g). La fracción principal de 950 mg, obtenida después de una cromatografía en columna en gel de sílice (3,0 x 19 cm) con 175 ml de dietil éter seguido de 250 ml de dietil éter/metanol (V:V = 2:1), 250 ml de dietil éter/metanol (V:V = 1:1) y 100 ml de metanol, se disolvió en 25 ml de 2-butanona y 25 ml de acetato de etilo, y se transformó en el clorhidrato correspondiente del diastereoisómero apolar de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (263 mg de sólido blanco, p.f. 248 - 250°C) mediante adición de 35 µl de agua, 246 µl de clorotrimetilsilano y 25 ml de diisopropil éter.

Ejemplo 123:

Clorhidrato de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero polar

45 Tal como se describe en el Ejemplo 122, también se obtuvieron 448 mg del diastereoisómero polar de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico que, disueltos en 15 ml de 2-butanona, 15 ml de acetato de etilo y 2 ml de metanol, se transformaron en el clorhidrato correspondiente (364 mg de sólido blanco, p.f. 246 - 248°C) mediante adición de 16,5 µl de agua, 116 µl de clorotrimetilsilano y 25 ml de diisopropil éter.

50 **Ejemplo 124:**

Clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero apolar

5 Tal como se describe en el Ejemplo 120, 650 mg de una mezcla cis/trans de N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina se sometieron a reacción con 810 mg de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (1 equivalente molar) y se aisló el producto crudo (1,92 g). La fracción principal de 1,10 g, obtenida después de una cromatografía en columna en gel de sílice (3,0 x 19 cm) con 175 ml de dietil éter seguido de 250 ml de dietil éter/metanol (V:V = 2:1), 250 ml de dietil éter/metanol (V:V = 1:1) y 100 ml de metanol, se disolvió en 15 ml de 2-butanona y 15 ml de acetato de etilo, y se transformó en el clorhidrato correspondiente del diastereoisómero apolar de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico (311 mg de sólido blanco) mediante adición de 42 µl de agua, 296 µl de clorotrimetilsilano y 25 ml de diisopropil éter.

Ejemplo 125:

10 Clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero polar

15 Tal como se describe en el Ejemplo 124, también se obtuvieron 341 mg del diastereoisómero polar de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico que, disueltos en 10 ml de 2-butanona, 10 ml de acetato de etilo y 2 ml de metanol, se transformaron en el clorhidrato correspondiente (292 mg de sólido blanco) mediante adición de 13 µl de agua, 92 µl de clorotrimetilsilano y 25 ml de diisopropil éter a 0°C.

Ejemplo 126:

Clorhidrato de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero apolar

20 Tal como se describe en el Ejemplo 120, 700 mg de una mezcla cis/trans de 1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetilciclohexano-1,4-diamina se sometieron a reacción con 600 mg de ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico (1 equivalente molar) y se aisló el producto crudo. La fracción principal de 775 mg, obtenida después de una cromatografía en columna en gel de sílice (3,0 x 19 cm) con 175 ml de dietil éter seguido de 250 ml de dietil éter/metanol (V:V = 2:1), 250 ml de dietil éter/metanol (V:V = 1:1) y 200 ml de metanol, se disolvió en 10 ml de 2-butanona y 10 ml de acetato de etilo, y se transformó en el clorhidrato correspondiente del diastereoisómero apolar de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclohexil]amida de ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico (423 mg de sólido blanco, p.f. 256 - 259°C) mediante adición de 33 µl de agua y 233 µl de clorotrimetilsilano.

Ejemplo 127:

Clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero apolar

30 Tal como se describe en el Ejemplo 120, 650 mg de una mezcla cis/trans de N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina se sometieron a reacción con 600 mg de ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico (1 equivalente molar) y se aisló el producto crudo. La fracción principal de 560 mg, obtenida después de una cromatografía en columna en gel de sílice (3,0 x 18 cm) con 100 ml de dietil éter seguido de 350 ml de dietil éter/metanol (V:V = 2:1), se disolvió en 20 ml de 2-butanona y 10 ml de acetato de etilo, y se transformó en el clorhidrato correspondiente del diastereoisómero apolar de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico (372 mg de sólido blanco, p.f. 220 - 224°C) mediante adición de 25 µl de agua y 176 µl de clorotrimetilsilano.

Ejemplo 128:

Clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero polar

40 Tal como se describe en el Ejemplo 127, también se obtuvieron 190 mg del diastereoisómero polar de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico que, disueltos en 10 ml de 2-butanona y 5 ml de acetato de etilo, se transformaron en el clorhidrato correspondiente (135 mg de sólido blanco, p.f. 243 - 245°C) mediante adición de 8,5 µl de agua, 60 µl de clorotrimetilsilano y 10 ml de diisopropil éter.

Análisis de la eficacia de los compuestos según la invención:

45 Medición de la unión a ORL1

50 Los derivados de ciclohexano de fórmula general I se analizaron en un ensayo de unión a receptor a ³H-nociceptina/orfanina FQ con membranas de células CHO-ORL1 recombinantes. Este sistema de ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método presentado por Ardati y col. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, pp. 816-824). La concentración de ³H-nociceptina/orfanina FQ en estos ensayos era de 0,5 nM. Los ensayos de unión se llevaron a cabo en cada caso con 20 µg de proteína de membrana por cada 200 µl de carga en Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM y EDTA 1 mM. La unión al receptor ORL1 se determinó utilizando en cada caso 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), mediante una hora de incubación de la carga a TA y medición subsiguiente en un contador de escintilación

Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la Tabla 1 en forma de valor K_i nanomolar o en % de inhibición con $c = 1 \mu\text{M}$.

Medición de la unión a μ

5 La afinidad de receptor por el receptor μ -opiáceo humano se determinó en una carga homogénea en placas de microtitulación. Para ello, unas series de diluciones del derivado de ciclohexil-1,4-diamina sustituido a ensayar en cada caso se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente con una preparación de membrana receptora (15-40 μg proteína por 250 μl de carga de incubación) de células CHO-K1, que expresan el receptor μ -opiáceo humano (preparación de membrana receptora RB-HOM de la firma NEN, Zaventem, Bélgica), en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [^3H]-naloxona (NET719, firma NEN, Zaventem, Bélgica) y 1 mg de perlas WGA-SPA (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania), en un volumen total de 250 μl . Como tampón de incubación se utilizaron 50 mmol/l de Tris-HCl complementados con un 0,05% en peso de azida sódica y un 0,06% en peso de seroalbúmina bovina. Para determinar la unión no específica se añadieron además 25 $\mu\text{mol/l}$ de naloxona. Después de transcurrir los noventa minutos de incubación, las placas de microtitulación se centrifugaron durante 20 minutos a 1.000 g y la radiactividad se midió en un β -counter (Microbeta-Trilux, firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión al receptor μ -opiáceo humano con una concentración de las sustancias de prueba de 1 $\mu\text{mol/l}$, y se indicó como la inhibición porcentual (% de inhibición) de la unión específica. Partiendo del desplazamiento porcentual, mediante diferentes concentraciones de los compuestos a ensayar de fórmula general I, se calcularon parte las concentraciones de inhibición IC_{50} , que provocan un desplazamiento de un 50 por ciento del ligando radiactivo. Mediante conversión con la relación de Cheng-Prusoff se obtuvieron valores K_i para las sustancias de ensayo.

Medición de la reabsorción de la serotonina

25 Para poder realizar estos estudios *in vitro* se aíslan sinaptosomas frescos de áreas cerebrales de rata. En cada caso se utiliza la llamada fracción "P₂", que se prepara de acuerdo con las instrucciones de Gray y Whittaker (E. G. Gray y V. P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88). Para la reabsorción de 5HT, estas partículas vesiculares se aíslan de la región de la médula + puente de Varolio de cerebros de ratas macho.

En la literatura se puede obtener una descripción detallada del método (M. Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand y B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 1029-1036).

Medición de la reabsorción de la noradrenalina

30 Para poder realizar estos estudios *in vitro* se aíslan sinaptosomas frescos de áreas cerebrales de rata. En cada caso se utiliza la llamada fracción "P₂", que se prepara de acuerdo con las instrucciones de Gray y Whittaker (E. G. Gray y V. P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88). Para la reabsorción de NA, estas partículas vesiculares se aíslan del hipotálamo de cerebros de ratas macho.

En la literatura se puede obtener una descripción detallada del método (M. Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand y B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 1029-1036).

35 A modo de ejemplo se determinaron los siguientes datos de unión:

Ejemplo	Unión a μ , [1 μM], % inhibición
1	100
2	100
3	99
4	96
5	94
6	92
7	92
8	92
9	92

Ejemplo	Unión a μ, [1 μM], % inhibición
10	89
11	85
12	83
13	80
14	78
15	78
16	77
17	77
18	77
19	77
20	77
21	75
22	74
23	73
24	71
25	70
26	69
27	68
28	67
29	66
30	65
31	65
32	65
33	65
34	64
35	62
36	62
37	60
38	60
39	60
40	59
41	59
42	58

Ejemplo	Unión a μ, [1 μM], % inhibición
43	58
44	56
45	55
46	55
47	54
48	53
49	53
50	53

Ejemplo	Unión a ORL-1, [1 μM], % inhibición
1	88
2	80
3	68
4	61
5	52
6	63
7	50
8	55
9	55
10	67
11	88
12	74
15	69
28	92
29	71
32	64

Ejemplo	Reabsorción 5HT, 10 μM, % inhibición
118	50
119	86

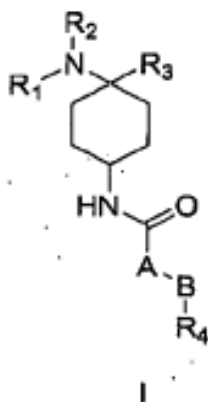
Ejemplo	Reabsorción NA, 10 μ M, % inhibición
119	59

Solución parenteral de un derivado de ciclohexil-1,4-diamina sustituido según la invención

5 38 g de uno de los derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según la invención, en este caso del Ejemplo 1, se disuelven en 1 l de agua para inyección a temperatura ambiente y a continuación la solución se ajusta a condiciones isotónicas mediante adición de glucosa anhidra para inyección.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos de fórmula general I



donde

- 5 R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);
- 10 o los grupos R^1 y R^2 representan juntos $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$; donde R^{10} es H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso 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, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃); C(O)fenilo, C(O)heteroarilo, C(O)alquilo(C₁₋₅), en cada caso sustituido o no sustituido;
- 15 R^3 representa alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso 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, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃);
- 20 A representa heteroarilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
B representa $(\text{CH}_2)_m$, siendo $m = 0, 1$; SO_2 , O, S, C(O), C(S);
- R^4 representa heteroarilo o arilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o un grupo heteroarilo o arilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, enlazado a través de una cadena alquilo(C₁₋₃);
- 25 en forma de racemato, de enantiómeros, diastereoisómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles.
2. Derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque
- 30 R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H, alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- o los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y significan $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$; siendo R^{10} igual a H; alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.
3. Derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque R^1 y R^2 significan, independientemente entre sí, CH_3 o H, no siendo R^1 y R^2 iguales a H al mismo tiempo, o R^1 y R^2 representan $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_5$ o $(\text{CH}_2)_6$.
- 35 4. Derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizados porque

R³ significa ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₅₋₆), fenilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₂) saturado no ramificado;

en particular R³ significa fenilo, furilo, tiofenilo, naftilo, bencilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o benzotiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₂) saturado no ramificado.

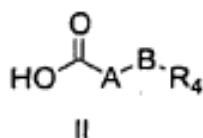
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
5. Derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizados porque R³ representa fenilo, fenetilo, tiofenilo, piridilo o bencilo, en cada caso sustituido o no sustituido.
 6. Derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizados porque R³ representa 4-metilbencilo, 2-metilbencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 3-metilbencilo, 2-fluorobencilo, bencilo, fenetilo, fenilo, piridilo, tiofenilo y 3-fluorofenilo.
 7. Derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según una de las reivindicaciones 1-6, caracterizados porque A representa pirrolilo, tiofenilo, furanilo, pirazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrahydroisoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo y carbazolilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.
 8. Derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según una de las reivindicaciones 1-6, caracterizados porque A representa piridilo, tiofenilo, pirazolilo, triazolilo, tetrahydroisoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y furanilo.
 9. Derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según una de las reivindicaciones 1-8, caracterizados porque B representa (CH₂)_m, siendo m = 0, 1; SO₂, O, S.
 10. Derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según una de las reivindicaciones 1-9, caracterizados porque R⁴ representa fenilo, bencilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, pirazolilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, isoquinolinilo, ftalazina, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzotiazol, benzotriazol, quinolinilo, carbazol, isoxazolilo, oxazolilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, indazolilo, bencimidazolilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₂) saturado no ramificado;
- en particular R⁴ representa fenilo, bencilo, naftilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirazolilo, benzofuranilo, isoquinolinilo, benzotiazol, benzotriazol, quinolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, indolilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; bencilo o fenetilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.
11. Derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según una de las reivindicaciones 1-9, caracterizados porque R⁴ representa fenilo, pirazolilo o tiofenilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.
 12. Derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según una de las reivindicaciones 1-11, del siguiente grupo:
 - (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 - [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-amida de ácido 1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 - (4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 - (4-bencil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 - (4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 - N-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-2-fenoxinicotinamida,
 - 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)-nicotinamida,
 - N-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexil)-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)-acetamida,
 - 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-nicotinamida,
 - N-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexil)-2-fenoxinicotinamida,

- (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 5-(4-clorofenil)-2-metilfuran-3-carboxílico,
 (4-dimetilamino-4-fenetilciclohexil)amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 N-(4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-nicotinamida,
 5 (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 (4-bencil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 N-(4-dimetilamino-4-fenetilciclohexil)-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)-acetamida,
 (4-dimetilamino-4-fenetilciclohexil)amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 (4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexil)amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
 10 [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 N-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)-2-fenoxinicotinamida,
 (4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]-amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]-nicotinamida,
 15 [4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 20 N-(4-dimetilamino-4-fenetilciclohexil)-2-fenoxinicotinamida,
 [4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 (4-dimetilamino-4-fenetilciclohexil)amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 25 [4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
 (4-dimetilamino-4-fenetilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 N-(4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)-2-fenoxinicotinamida,
 [4-dimetilamino-4-(3-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
 30 N-[4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-2-(4-clorofenilsulfanil)-nicotinamida,
 2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)-N-(4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)acetamida,
 [4-dimetilamino-4-(3-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 N-[4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)acetamida,
 35 [4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 [4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 (4-dimetilamino-4-fenetilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,

- (4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 N-[4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]-2-fenoxinicotinamida,
 N-[4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)acetamida,
 N-(4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)-2-fenoxinicotinamida,
- 5 (4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 5-(tiofen-2-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol[4,5-c]piridin-3-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 [4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
- 10 (4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 N-(4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)-acetamida,
 N-[4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)acetamida,
 [4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-(2-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
- 15 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]-nicotinamida,
 (4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 N-[4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-2-fenoxinicotinamida,
 2-fenoxi-N-(4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)nicotinamida,
 (4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-(4-clorofenil)-2-metilfuran-3-carboxílico,
- 20 (4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 5-(3-trifluorometil-bencilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol[4,5-c]piridin-3-carboxílico,
 N-[4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]-2-fenoxinicotinamida,
 N-[4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]-2-fenoxinicotinamida,
 (4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
- 25 [4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 5-(4-clorofenil)-2-metilfuran-3-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 [4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
- 30 (4-fenil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
 (4-morfolin-4-il-4-fenilciclohexil)amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 N-[4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-2-fenoxinicotinamida,
 N-[4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]-2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)acetamida,
 (4-azepan-1-il-4-bencilciclohexil)amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
- 35 [4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,

- (4-bencil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 (4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 5 [4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 (4-azepan-1-il-4-bencilciclohexil)amida de ácido 1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 10 [4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-(2-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 (4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 15 (4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 20 [4-(3-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico,
 25 [4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
 (4-azepan-1-il-4-bencilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico,
 30 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]-nicotinamida,
 N-[4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]-2-fenoxinicotinamida,
 (4-bencil-4-piperidin-1-ilciclohexil)amida de ácido 5-bencilfuran-2-carboxílico,
 [4-(4-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 N-(4-bencil-4-morfolin-4-ilciclohexil)-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-nicotinamida,
 35 (4-bencil-4-dimetilaminociclohexil)amida de ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 [4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 40 N-(4-azepan-1-il-4-bencilciclohexil)-2-fenoxinicotinamida,

- [4-(2-clorobencil)-4-dimetilaminociclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 N-[4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]-2-fenoxinicotinamida,
 [4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metoxisoxazol-4-carboxílico,
 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]-nicotinamida,
- 5 [4-dimetilamino-4-(2-metilbencil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico,
 clorhidrato de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero apolar,
 clorhidrato de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero polar,
- 10 clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, diastereoisómero apolar,
 clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, diastereoisómero polar,
- 15 clorhidrato de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero apolar,
 clorhidrato de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero polar,
 clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero apolar,
- 20 clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero polar,
 clorhidrato de [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]amida de ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero apolar,
- 25 clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero apolar,
 clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)amida de ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico, diastereoisómero polar,
- 30 en forma de racemato; de enantiómeros, diastereoisómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles.
13. Procedimiento para la preparación de derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según una de las reivindicaciones 1-12, caracterizado porque las ciclohexano-1,4-diaminas sustituidas se enlazan con ácidos carboxílicos de fórmula general II
- 35



añadiendo reactivos de acoplamiento o mediante activación del componente de ácido carboxílico, en particular mediante producción del cloruro de ácido.

14. Medicamento que contiene al menos un derivado de ciclohexil-1,4-diamina sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 12, en caso dado en forma de racemato, de estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros y diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o sales de ácidos o cationes
- 40

fisiológicamente compatibles; o en forma de solvatos, en particular de hidratos; y que en caso dado también contiene aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

- 5 **15.** Derivados de ciclohexil-1,4-diamina sustituidos según una de las reivindicaciones 1-12, en caso dado en forma de racemato, de estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros y diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente compatibles; o en forma de solvatos, en particular de hidratos; para su utilización en el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico, en el tratamiento de estados de ansiedad, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, catalepsia, disfunciones cognitivas
- 10 generales, trastornos de aprendizaje y memoria (como nootrópico), síndromes de abstinencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la conducta alimentaria, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria, o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, o para la administración conjunta en caso de tratamiento
- 15 con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la distribución de neurotransmisores y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con ésta, para el tratamiento de síndromes de abstinencia, y/o para reducir el potencial de adicción a opioides.