(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 556 460**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/30	(2006.01)	***A61K 31/40***	(2006.01)
C07D 213/40	(2006.01)	***A61K 31/4025***	(2006.01)
C07D 213/53	(2006.01)	***A61K 31/4439***	(2006.01)
C07D 213/55	(2006.01)	***A61K 31/444***	(2006.01)
C07D 213/61	(2006.01)	***A61P 25/04***	(2006.01)
C07D 213/75	(2006.01)	***A61P 29/00***	(2006.01)
C07D 213/79	(2006.01)		
C07D 213/80	(2006.01)		
C07D 213/89	(2006.01)		
C07D 295/205	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2011** **E 11829552 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015** **EP 2621899**

(54) Título: **Derivados novedosos de metilciclohexano y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

29.09.2010 KR 20100094463

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.01.2016

(73) Titular/es:

SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
99, Seorin-dong, Jongro-gu
Seoul 110-728, KR

(72) Inventor/es:

BAE, SUNG JIN;
YI, HAN JU;
HWANG, SUN GWAN;
JEONG, MO SES;
YOON, YEO JIN;
CHAE, SANG MI;
PARK, JOO YOUNG y
RYU, EUN JU

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 556 460 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 novedosos de metilciclohexano y usos de los mismos

Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados novedosos de metilciclohexano y a composiciones farmacéuticas que incluyen los mismos.

Antecedentes de la técnica

El óxido nítrico (ON) es una molécula de transducción de la señal que está presente en una fase gaseosa *in vivo* y que funciona como un mensajero crítico en términos de fisiología y patología. Si la concentración de ON es apropiada, el ON protege a los órganos de las enfermedades isquémicas. Sin embargo, si la concentración de ON es demasiado alta, el ON actúa como un material tóxico en los tejidos vivos y provoca un colapso vascular tal como un choque séptico.

Se ha descrito que el ON funciona como un elemento principal que causa dolor (hiperalgesia) y un inhibidor de la ON sintasa reduce la hiperalgesia intensa (J. Neurosci, 18(17): 7008-7014, 1998; Mol. Pain, 6:13, 2010). En particular, también se describió que el ON funciona como un elemento principal que causa varios tipos de dolor, incluyendo dolor inflamatorio, dolor nociceptivo y dolor neuropático y si se suprime la transferencia de la señal de ON o la producción de ON en varios modelos animales, el dolor se suprime. (J. Neurosci., 18(17):7008-7014, 1998; Mol. Pain, 6:13, 2010; Mol. Diagn. Ther., 13(4):225-244, 2009; Front Neurosci. 3(2):175-181, 2009; Br. J. Pharmacol., 158(2):494-506, 2009; J. Med. Chem., 52(9):3047-3062, 2009; Neuropharmacology, 56(3):702-708, 2009).

Basándose en en estos resultados, están disponibles comercialmente varios inhibidores de la producción de ON para diversas indicaciones, o se están desarrollando en una fase clínica.

Descripción de la invención

Problema técnico

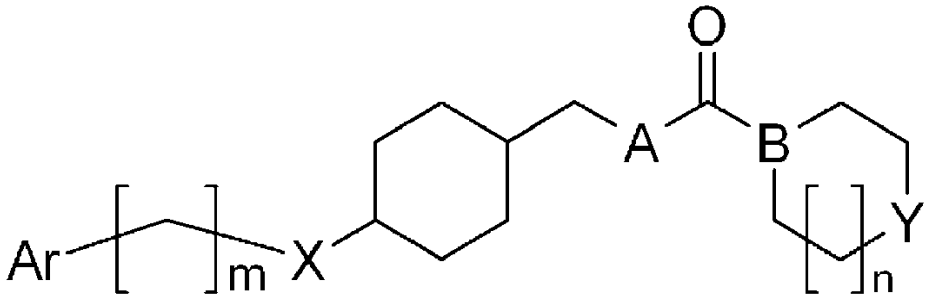
La presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un novedoso derivado de metilciclohexano y una sal farmacéuticamente aceptable, solvato e hidrato del derivado novedoso de metilciclohexano y una combinación de los mismos.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor, en el que la composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un novedoso derivado de metilciclohexano y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se divulga también un método de tratamiento del dolor usando la composición farmacéutica.

Solución al problema

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un derivado de metilciclohexano representado por la Fórmula I siguiente más adelante y una sal farmacéuticamente aceptable, solvato e hidrato del derivado de metilciclohexano y una combinación de los mismos.



Fórmula I

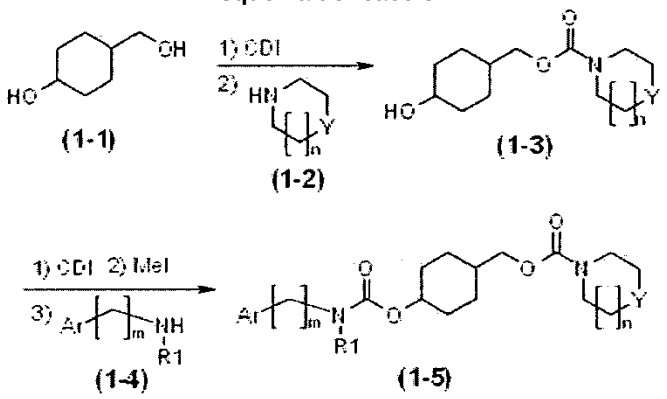
en la que

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridina y piridin-N-óxido, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un alquilo C1 a C6 lineal o ramificado, halógeno, un alcoxi C1 a C6 lineal o ramificado y

trifluorometilo;
X es O, (C=O)O, NR_1(C=O)O, NH, (C=O)NH o O(C=O)NH y R_1 es H o CH_3;
Y es CH_2, O o N-R_2; R_2 es H o CH_3;
A es O o NH;
B es CH o N; y
m es un número entero entre 0 y 2 y n es 0 o 1.

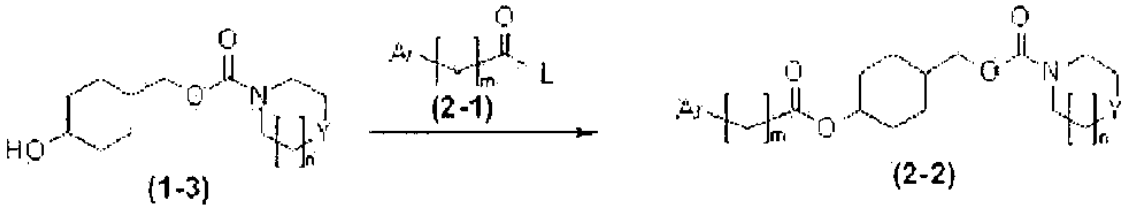
Los compuestos representados por la Fórmula I se pueden preparar fácilmente a partir de compuestos conocidos o compuestos que se preparan fácilmente a partir de los mismos, con referencia a los Esquemas de Reacción I a VII, por uno de los expertos normales en la técnica que tenga conocimiento común en la síntesis de compuestos. En consecuencia, el siguiente método de preparación del compuesto representado por la Fórmula I anterior es solo un ejemplo, y si se desea, se puede alterar de forma selectiva una secuencia del proceso.

Esquema de reacción I



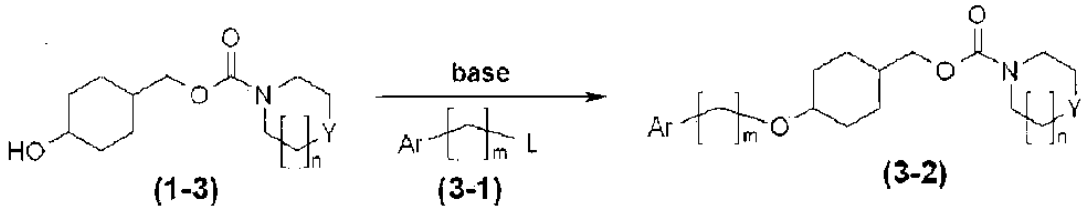
Como se ilustra en el Esquema de reacción I anterior, el compuesto (1-1) se hace reaccionar con 1,1-carbonildiimidazol (CDI) y, a continuación, se hace reaccionar con diversas aminas (por ejemplo, el Compuesto (1-2)) para sintetizar el Compuesto (1-3). A continuación, el Compuesto (1-3) se hace reaccionar con CDI y yoduro de metilo y después se hace reaccionar con diversas aminas (por ejemplo, el Compuesto (1-4)) para obtener el compuesto (1-5).

Esquema de reacción II



Como se ilustra en el Esquema de reacción II anterior, el Compuesto (1-3) se hace reaccionar con diversos compuestos de carbonilo (por ejemplo, el Compuesto (2-1)), incluidos un grupo saliente tal como Cl para obtener el Compuesto (2-2). En el Esquema de reacción II, L representa el grupo saliente.

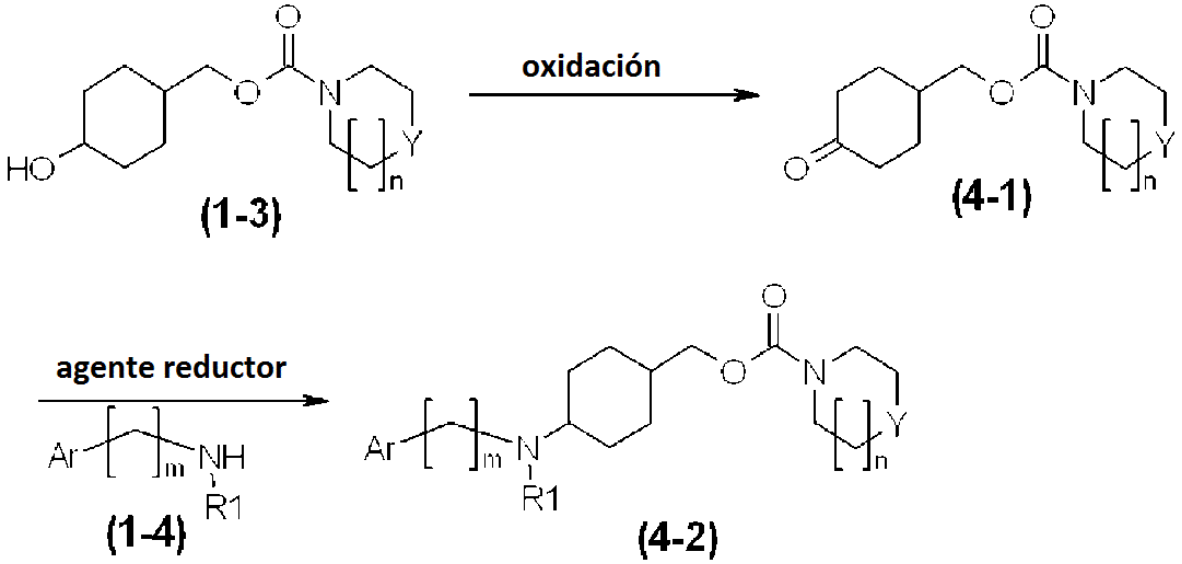
Esquema de reacción III



Como se ilustra en el Esquema de reacción III anterior, el Compuesto (1-3) se hace reaccionar con una base, tal como NaH y a continuación se hace reaccionar con diversos compuestos (por ejemplo, el Compuesto (3-1)) que

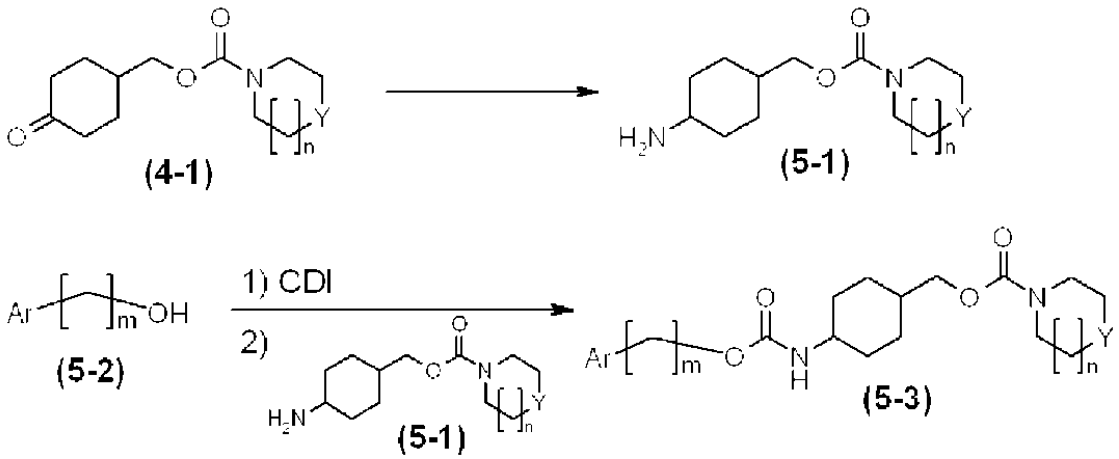
incluye un grupo saliente tal como Br para obtener el Compuesto (3-2).

Esquema de reacción IV



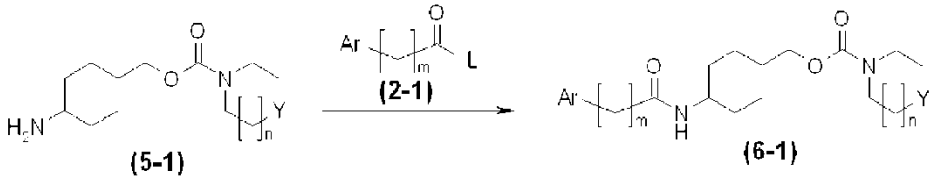
Como se ilustra en el Esquema de reacción IV anterior, el Compuesto (1-3) se hace reaccionar en una condición de oxidación incluyendo, por ejemplo, TEMPO u oxona para sintetizar el intermedio oxida (4-1). El intermedio (4-1) se hace reaccionar con diversas aminas (por ejemplo, el Compuesto (1-4)) en presencia de un agente reductor, tal como NaBH $(OAc)_3$, para obtener el Compuesto (4-2).

Esquema de reacción V



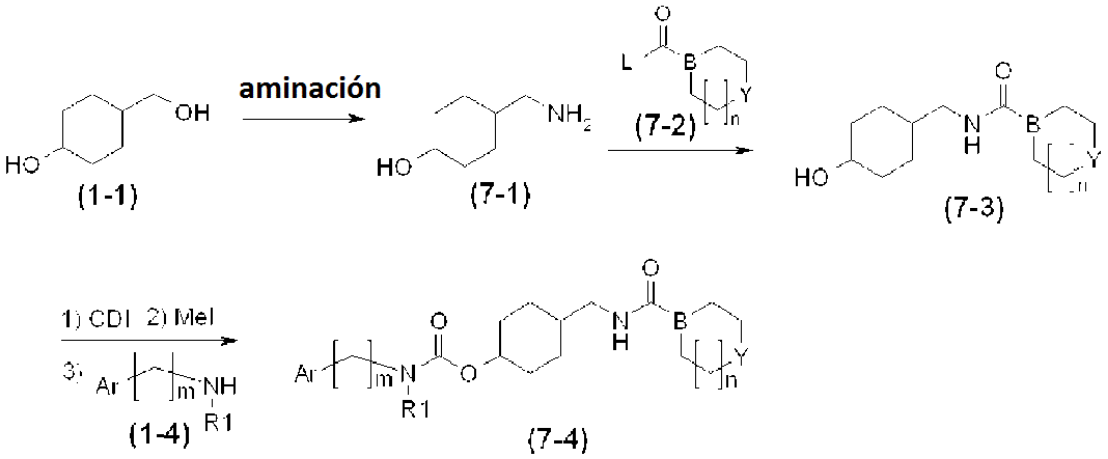
Como se ilustra en el Esquema de reacción V anterior, el Compuesto (4-1) se forma como una oxima y a continuación el Intermedio (5-1) se sintetiza a través de la hidrogenación. Varios alcoholes (por ejemplo, el Compuesto (5-2)) se hace reaccionar con CDI y después se hace reaccionar con el compuesto intermedio (5-1) para obtener el compuesto (5-3).

Esquema de reacción VI



Como se ilustra en el Esquema de reacción VI anterior, el Compuesto (5-1) se hace reaccionar con diversos compuestos de carbonilo (por ejemplo, el Compuesto (2-1)), incluyendo un grupo saliente tal como Cl para obtener el Compuesto (6-1).

Esquema de reacción VII



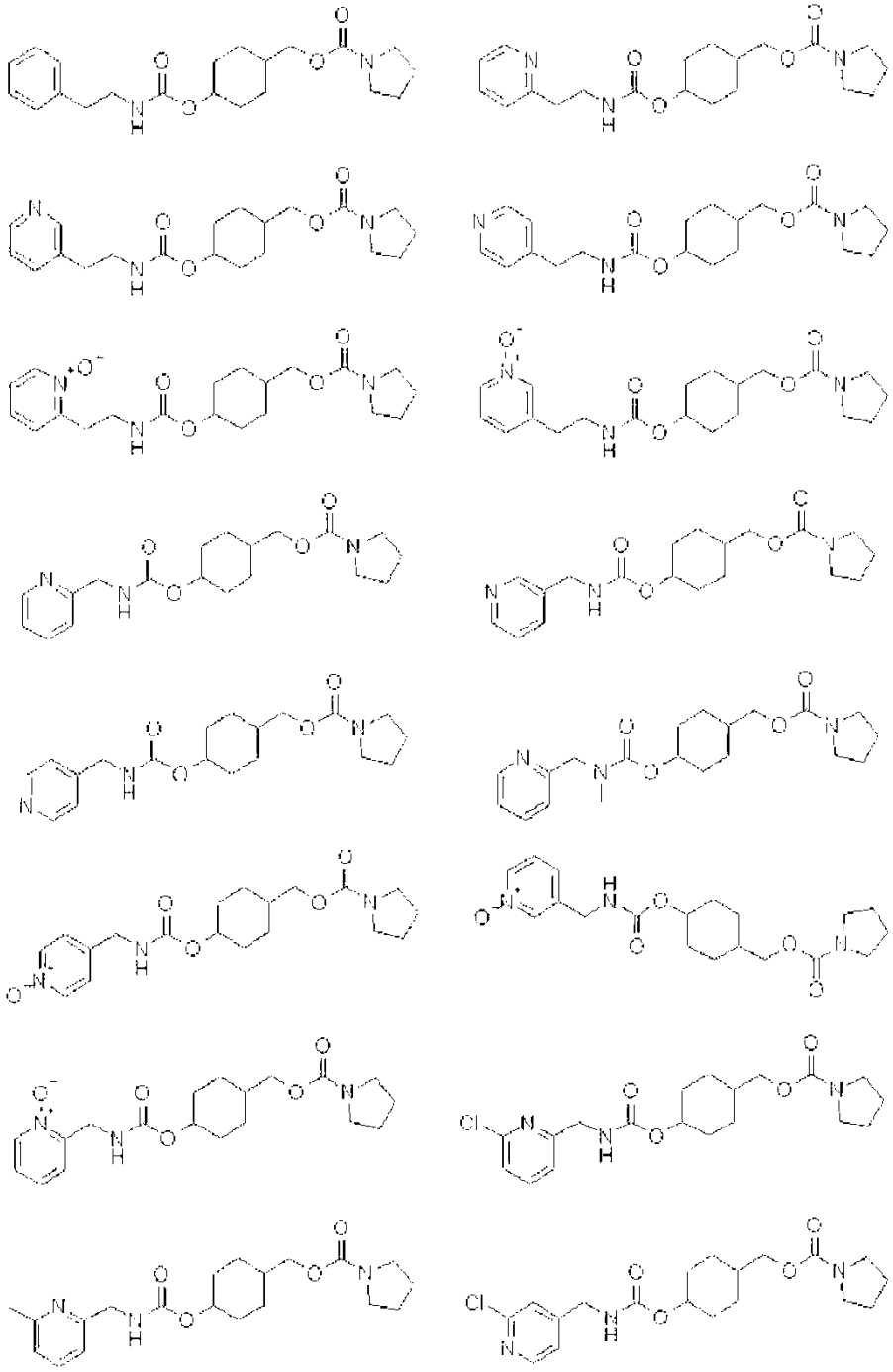
Como se ilustra en el Esquema de reacción VII anterior, el Compuesto (1-1) se hace reaccionar en condiciones de aminación incluyendo, por ejemplo, Ms-Cl (cloruro de mesilo) y NaN_3, para obtener un compuesto intermedio y el Intermedio (7-1) puede ser sintetizado del mismo por hidrogenación. El Compuesto (7-1) se hace reaccionar con diversos derivados de carbonilo, incluyendo un grupo saliente tal como Cl (por ejemplo, el Compuesto (7-2)) para sintetizar el Compuesto (7-3). A continuación, el Compuesto (7-3) se hace reaccionar con CDI y yoduro de metilo y después se hace reaccionar con diversas aminas (por ejemplo, el Compuesto (1-4)) para obtener el compuesto (7-4).

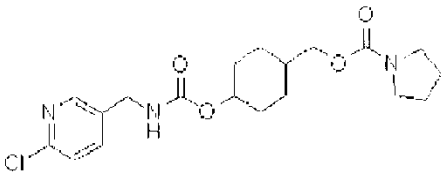
Además, el derivado de metilciclohexano puede incluir, además del compuesto representado por la Fórmula I anterior, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es decir, un sal de ácido o de base adicional del mismo y un isómero estereoquímico del compuesto representado por la Fórmula I y la sal farmacéuticamente aceptable puede ser cualquiera de diversas sales que permiten a un compuesto original mantener su actividad en un sujeto al que se va a administrar el compuesto y que no causan efectos adversos. La sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal inorgánica o una sal orgánica. Ejemplos de un ácido son el ácido acético, ácido nítrico, ácido aspártico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido fórmico, ácido succínico, ácido fosfórico, ácido ftálico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido bromhídrico, ácido propiónico, ácido benceno sulfónico, ácido benzoico, ácido esteárico, ácido esílico, ácido láctico, ácido bicarbónico, ácido bisulfúrico, ácido bitartárico, ácido oxálico, ácido butílico, ácido edético de calcio, ácido camsílico, ácido carbónico, ácido clorobenzoico, ácido cítrico, ácido idético, ácido tolueno sulfónico, ácido edicilínico, ácido ecilínico, ácido fumárico, ácido glucéptico, ácido pamoico, ácido glucónico, ácido glicolilarsanílico, ácido metilnítrico, ácido poligalatrónico, ácido hexililsorcinónico, ácido maleico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido hidroxinaftólico, ácido icetiónico, ácido lactobiónico, ácido mandélico, ácido estolínico, ácido múcico, ácido nafcíclico, ácido mucónico, ácido p-nitrometanosulfónico, ácido hexámico, ácido pantoténico, ácido mono-hidrogenofosfórico, ácido dihidrogenofosfórico, ácido salicílico, ácido sulfámico, ácido sulfanílico, ácido metanosulfónico y ácido teoclícico. Además, ejemplos de una sal básica son una sal de amonio y una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo, tal como litio, sodio, potasio, magnesio, o calcio. Ejemplos detallados de la sal básica son una sal que contiene una base orgánica, tal como una benzatina, N-metil-D-glucamina o sal hidrabamina y una sal que contiene un aminoácido, tal como arginina o lisina. Además, las sales se pueden convertir en una forma de radical libre por tratamiento con una base o ácido apropiado. El término "sal adicional" incluye un compuesto disolvente que se forma a partir del compuesto representado por la Fórmula I y una sal del mismo. Los ejemplos del compuesto disolvente son hidratos y alcoholatos.

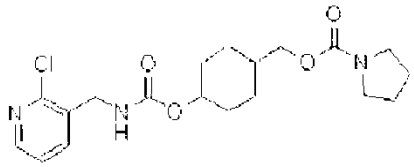
Además, el isómero estereoquímico del compuesto representado por la Fórmula I de acuerdo con una realización de

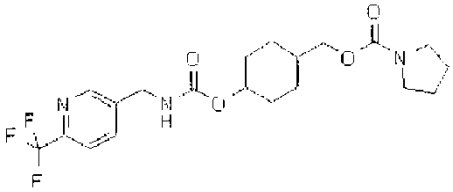
la presente invención se refiere a cualquier compuesto que es obtenible a partir del compuesto representado por la Fórmula I. Si no se define o indica otra cosa, las denominaciones químicas de los compuestos indican cualquier posible mezcla de tipo isómero estereoquímico y ejemplos de la mezcla son diastereómeros y enantiómeros que tienen cada uno una estructura molecular básica. En particular, un estereocentro puede tener una coordinación R o S y un sustituyente de un radical (parcialmente) saturado bivalente puede tener coordinación cis- o trans. Un compuesto que tiene un doble enlace puede tener estereoquímica E o Z en el doble enlace. El isómero estereoquímico del compuesto representado por la Fórmula I es inducido a ser incluidos en el alcance de la presente invención.

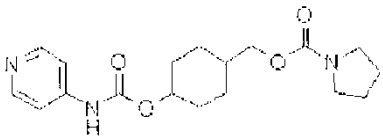
De acuerdo con una realización de la presente invención, el compuesto puede tener una de las siguientes estructuras:

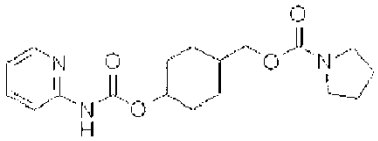


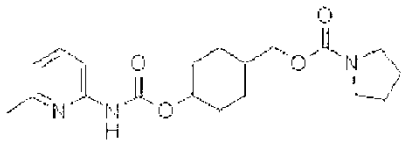


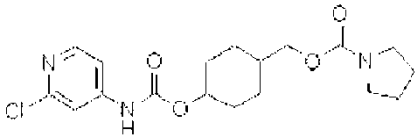


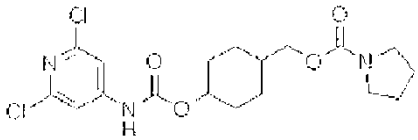


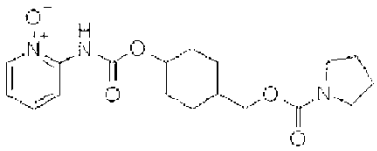


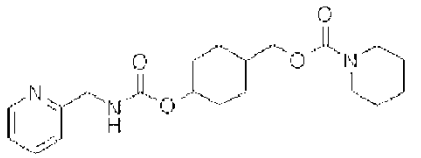


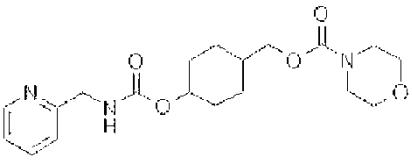


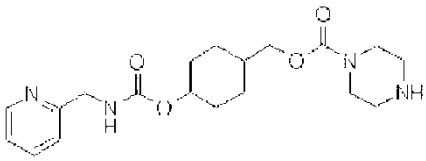


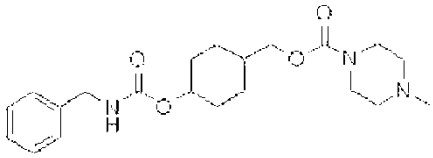


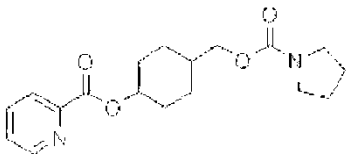


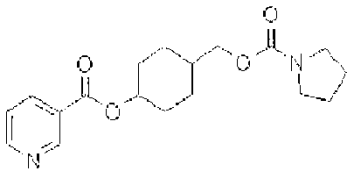


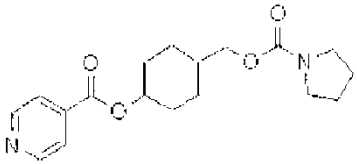


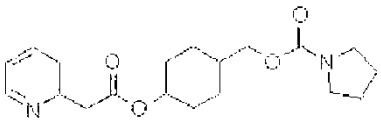


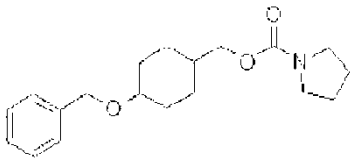


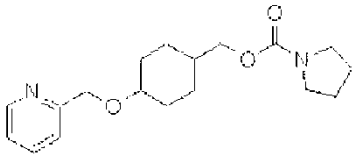


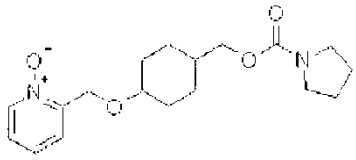


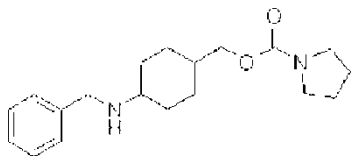


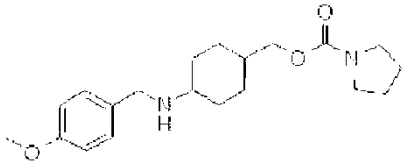


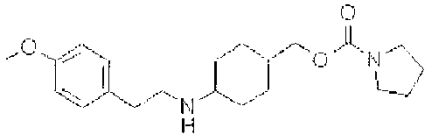


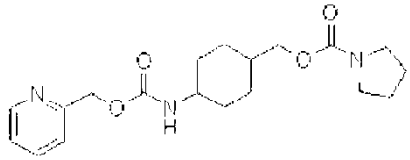


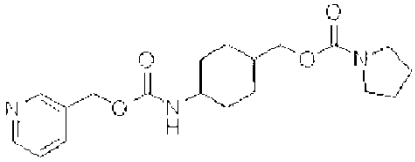


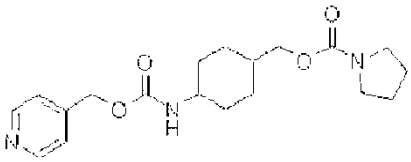


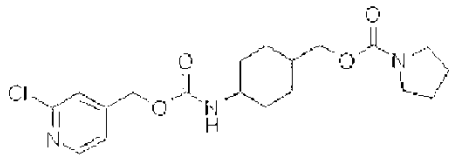


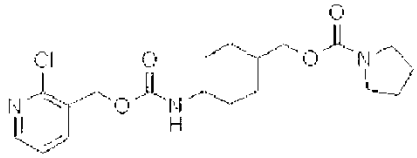


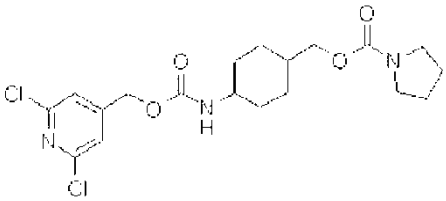


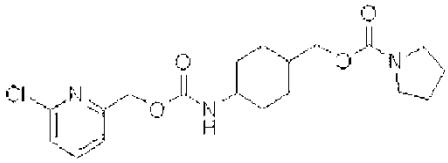


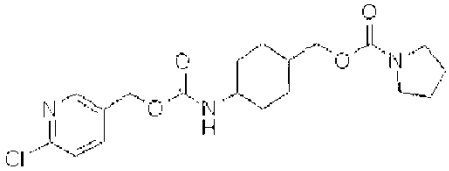


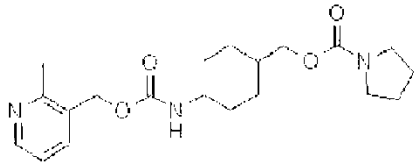


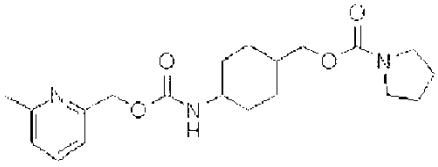


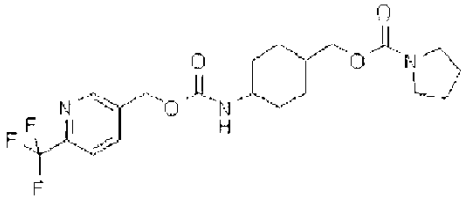


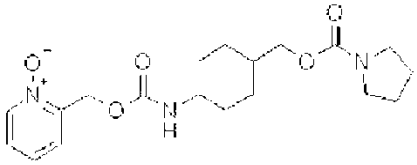


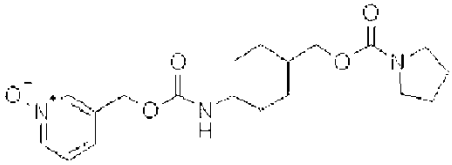


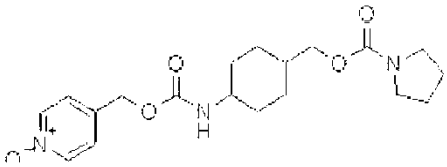


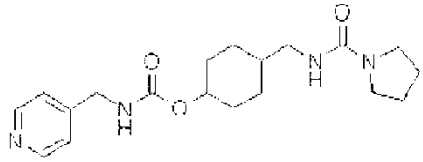


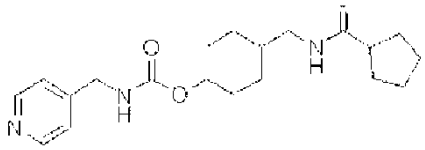












De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor, en el que la composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "tratamiento" se puede interpretar como la prevención del desarrollo de una enfermedad, trastorno, o estado, la supresión de una enfermedad, trastorno, o estado, es decir, la supresión del desarrollo de la misma y el alivio de una enfermedad, trastorno o estado, es decir, la inducción de la regresión de una enfermedad, trastorno o estado en un animal que es probable que tenga una enfermedad, trastorno, o estado a pesar de que no ha sido diagnosticado de tener la enfermedad, trastorno o estado. Por consiguiente, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para obtener un efecto farmacéutico, es decir, un efecto terapéutico.

La composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención puede incluir el vehículo farmacéuticamente aceptable.

El vehículo farmacéuticamente aceptable de la composición farmacéutica puede ser uno cualquiera de los diversos materiales que se utilizan convencionalmente en las formulaciones, y ejemplos no limitativos del vehículo farmacéuticamente aceptable son lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma arábiga, fosfato de calcio, alginato, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metilcelulosa, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. La composición farmacéutica puede incluir, además, un lubricante, un agente humectante, un agente saborizante, un emulsionante, un agente de suspensión, un conservante, etc. Vehículos y formulaciones farmacéuticamente aceptables adecuados se divulgan en detalle en Remington Pharmaceutical Sciences (19ª ed., 1995).

De acuerdo con una realización de la presente invención, la composición farmacéutica se puede administrar por vía oral o parenteral. La administración parenteral puede ser infusión intravenosa, infusión subcutánea, infusión intramuscular, infusión intraperitoneal, administración endotelial, administración tópica, administración intranasal, administración intrapulmonar o administración intrarrectal. En el caso de la administración oral, un material activo se puede recubrir, o se formula para ser protegida de la descomposición en un estómago. También, la composición farmacéutica puede administrarse a través de cualquier dispositivo que permite un material activo para llegar a una célula diana.

Una cantidad de administración adecuada de la composición farmacéutica puede variar de acuerdo con el método de formación, método de administración, edad, peso, sexo y estado mórbido de un paciente, comida, momento de administración, vía de administración, tasa de excreción o la sensibilidad de reacción. Generalmente, los médicos expertos pueden determinar y prescribir la administración de una cantidad que es eficaz para el tratamiento o la prevención sin dificultad.

La composición farmacéutica se puede formular en una forma de dosificación unitaria mediante el uso de un método que es obvio para uno con experiencia ordinaria en la técnica y un vehículo y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable, o se pueden preparar usando un recipiente de múltiples dosis. En este caso, la formulación puede ser una solución, suspensión o emulsión en un aceite o medio acuoso, un extracto, polvo, gránulo, tableta, o cápsula, y un dispersante o un estabilizador puede ser incluido adicionalmente en la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica puede inhibir la producción de óxido nítrico (ON) dentro de las células. Un inhibidor de la producción de ON puede aliviar los síntomas de hiperalgesia y puede funcionar como un material diana importante con respecto a varios tipos de dolor, incluyendo dolor inflamatorio, dolor nociceptivo y dolor neuropático. De acuerdo con ello, la composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención se puede usar en la prevención o el tratamiento del dolor. El dolor puede ser dolor agudo o dolor crónico, y puede ser, por ejemplo, dolor oncológico, dolor de parto, dolor cólico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor diabético, dolor post-herpético, dolor por enfermedad inflamatoria, dolor muscular, dolor por artrodinia, dolor de cabeza o dolor por enfermedad periodontal, tales como gingivitis o paradentitis, pero no se limita a ellos.

Se describe además un método de tratamiento del dolor, donde el método incluye poner en contacto la composición farmacéutica y un sujeto.

La puesta en contacto puede realizarse in vitro o in vivo. Si el contacto se realiza in vivo, el método puede incluir además administrar la composición farmacéutica al sujeto.

El sujeto puede ser una célula, un tejido, un órgano, o un individuo. Además, la administración puede implicar

directamente poner en contacto una solución de la composición farmacéutica disuelta en una solución tampón apropiada y una célula, un tejido o un órgano, o puede ser la administración parenteral. La composición farmacéutica y el método de administración utilizado en el tratamiento ya se han descrito anteriormente y por lo tanto no serán descritos en detalle en este documento.

El sujeto al que se puede administrar la composición farmacéutica puede ser cualquier tipo de animal. Por ejemplo, el sujeto puede ser un ser humano o un animal, tal como un perro, un gato, o un ratón.

Breve descripción de los dibujos

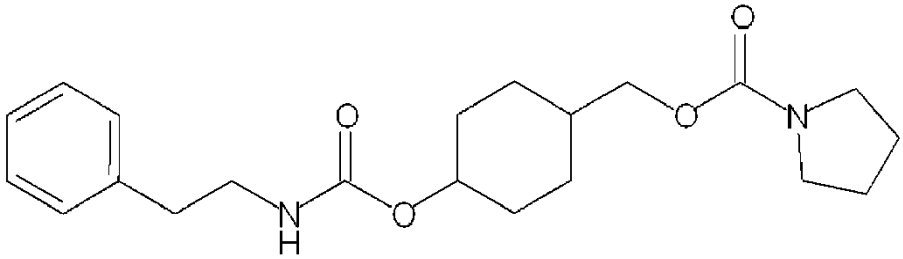
Las características y ventajas de la presente invención anteriores y otras se harán más evidentes mediante la descripción en detalle de ejemplos de realizaciones de la misma con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La FIG. 1 ilustra una vista de la cola de una rata que tiene una neurona dañada para inducir el dolor neuropático, en el que la parte dañada está marcada.

Modo para la invención

La presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son solo para fines ilustrativos.

Ejemplo 1: Síntesis del éster 4-fenetilcarbamoiloxi-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico

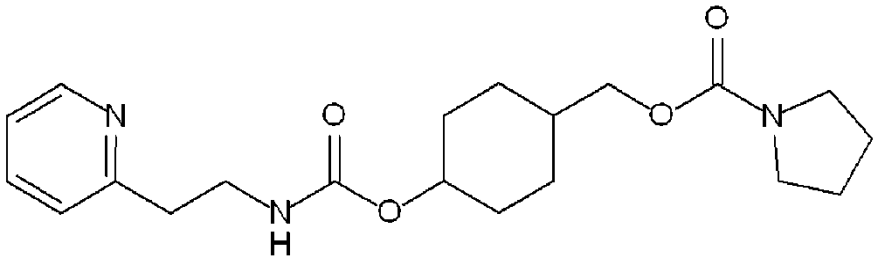


A una solución de 4-hidroximetilciclohexanol (2 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano (THF) se añadió CDI (2,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se añadió pirrolidina (3 mmol) y se agitó durante 2 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de un par de veces de extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 1: 1) para proporcionar un compuesto intermedio. El compuesto intermedio se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se añadió CDI (2,2 mmol). Después de 1 hora de agitación a 80 ºC, se añadió yoduro de metilo (10 mmol) y se agitó durante 1 hora a 80 ºC. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y fenetilamina (3 mmol) y se agitó durante 4 horas a 80 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de un par de veces de extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano: acetato de etilo = 1:3), completando de este modo la preparación de un compuesto objetivo (411 mg, rendimiento del 55 %).

RMN de ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 7,36~7,15 (m, 5H), 4,63~4,47 (m, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,48~3,29 (m, 6H), 2,81 (t, 2H, J = 6,3 Hz) 2,06~1,97 (m, 2H), 1,90~1,76 (m, 5H), 1,65~1,57 (m, 2H), 1,35~1,09 (m, 4H)

Los siguientes Ejemplos 2 a 29 fueron cada uno realizados de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que el material de partida utilizado era diferente del material de partida utilizado en el Ejemplo 1.

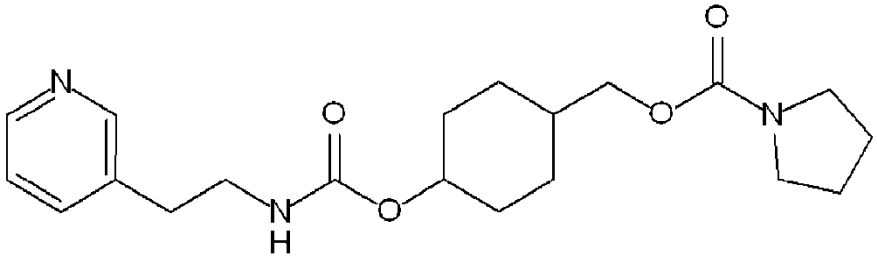
Ejemplo 2: Síntesis del éster 4-(2-piridin-2-il-etilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (375 mg, rendimiento del 50 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida 2-piridin-2-il-etilamina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,55~8,51 (m, 1H), 7,65~7,57 (m, 1H), 7,19~7,11 (m, 2H), 5,30 (sa, 1H), 4,56~4,50 (m, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,62~3,57 (m, 2H), 3,40~3,31 (m, 4H), 2,99 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,06~1,50 (m, 9H) , 1,39~1,04 (m, 4H)

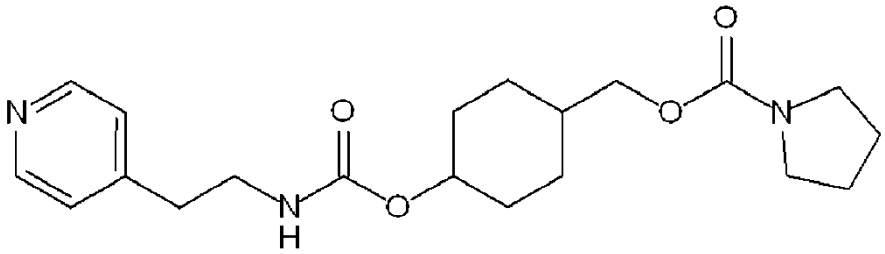
Ejemplo 3: Síntesis del éster 4-(2-piridin-3-il-etilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (338 mg, rendimiento del 45 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida 2-piridin-3-il-etilamina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,51~8,43 (m, 2H), 7,56~7,49 (m, 1H), 7,25~7,20 (m, 1H), 4,71~4,51 (m, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,50~3,21 (m, 6H), 2,82 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,06~1,98 (m, 2H), 1,93~1,75 (m, 5H), 1,64~1,55 (m, 2H), 1,37~1,13 (m, 4H)

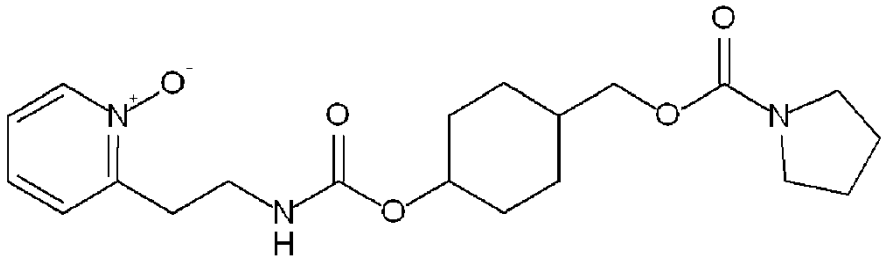
Ejemplo 4: Síntesis del éster 4-(2-piridin-4-il-etilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (390 mg, rendimiento del 52 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida 2-piridin-4-il-etilamina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,56~8,48 (m, 2H), 7,17~7,11 (m, 2H), 4,74~4,49 (m, 2H), 3,90 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,51~3,29 (m, 6H), 2,83 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,08~1,99 (m, 2H), 1,91~1,79 (m, 5H), 1,65~1,56 (m, 2H), 1,37~1,11 (m, 4H).

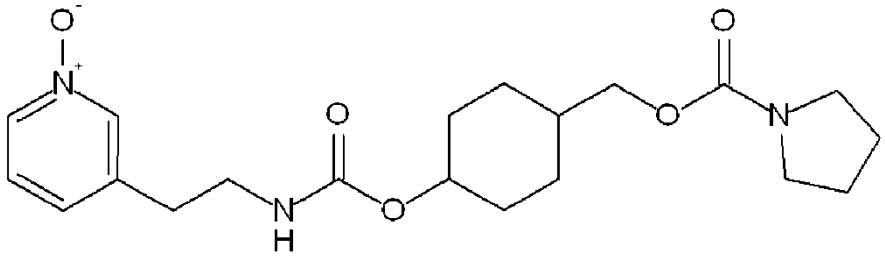
Ejemplo 5: Síntesis del éster 4-[2-(1-oxi-piridin-2-il)-etilcarbamoiloxi]-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (313 mg, 40 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida 2-(1-oxi-piridin-2-il)-etilamina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,27 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,32~7,18 (m, 3H), 5,74 (sa, 1H), 4,57~4,50 (m, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,63~3,53 (m, 2H), 3,40~3,31 (m, 4H), 3,18 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,07~1,68 (m, 8H), 1,65~1,55 (m , 1H), 1,40~0,99 (m, 4H)

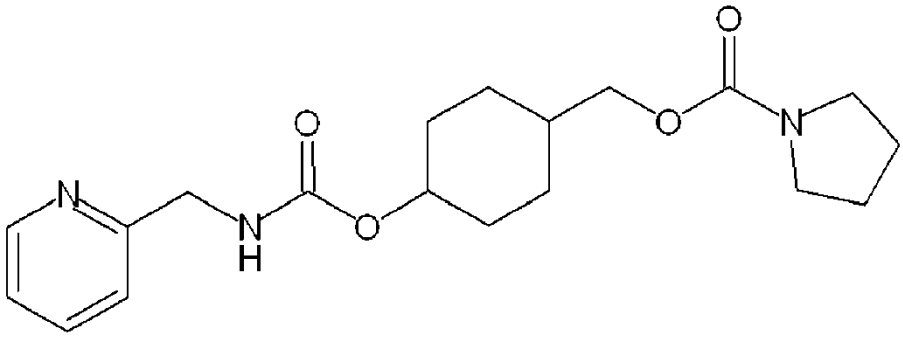
Ejemplo 6: Síntesis del éster 4-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etilcarbamoiloxi]-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (274 mg, 35 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida 2-(1-oxi-piridin-3-il)-etilamina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,14~8,08 (m, 2H), 7,29~7,12 (m, 2H), 4,87 (sa, 1H), 4,58~4,50 (m, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,46~3,31 (m, 6H), 2,80 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,07~1,74 (m, 8H), 1,66~1,57 (m, 1H), 1,38~0,99 (m, 4H)

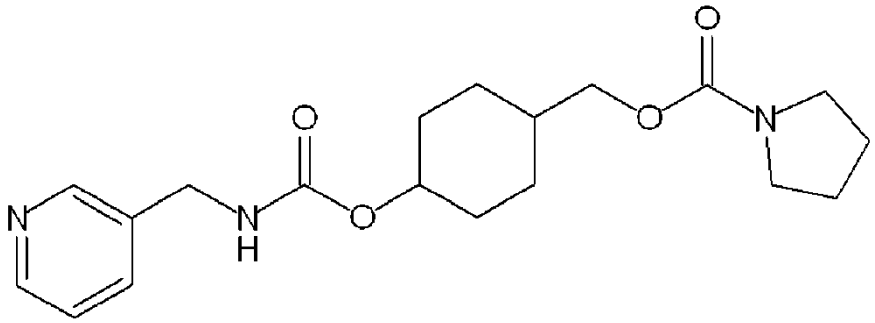
Ejemplo 7: Síntesis del éster 4-(piridin-2-ilmetilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (448 mg, 62 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida C-piridin-2-il-metilamina.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,38-8,37 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,16- 7,15 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,16-6,14 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,34-4,33 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,76-3,75 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,23-3,18 (m, 4H), 1,93-1,91 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 6H), 1,48-1,47 (m, 2H), 1,21-1,17 (m, 2H), 1,02-0,97 (m, 2H)

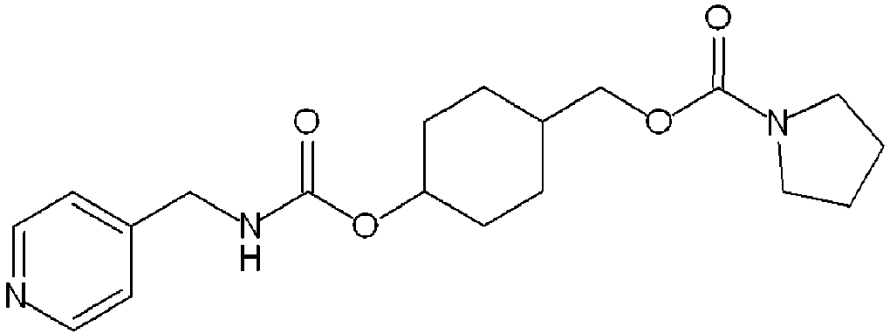
Ejemplo 8: Síntesis del éster 4-(piridin-3-ilmetilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (470 mg, 65 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida C-piridin-3-il-metilamina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,55~8,49 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,30~7,22 (m, 1H), 5,30 (sa, 1H), 4,64~4,53 (m, 1H), 4,37 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,90 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,41~3,29 (m, 4H), 2,11~1,45 (m, 9H), 1,39~1,06 (m , 4H)

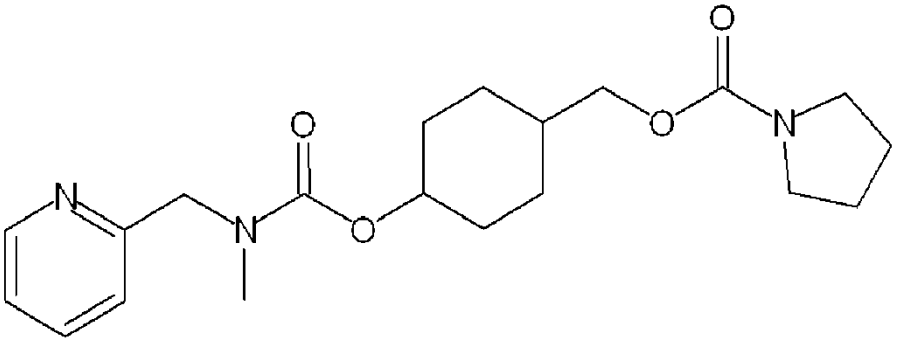
Ejemplo 9: Síntesis del éster 4-(piridin-4-ilmetilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-ácido carboxílico



Un compuesto objetivo (405 mg, 56 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida C-piridin-4-il-metilamina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,54 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 5,39~5,15 (m, 1H), 4,65~4,54 (m, 1H), 4,38 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,90 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,49~3,29 (m, 4H), 2,16~1,47 (m, 9H), 1,41~1,05 (m, 4H)

Ejemplo 10: Síntesis del éster 4-(metil-piridin-2-ilmetil-carbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-ácido carboxílico

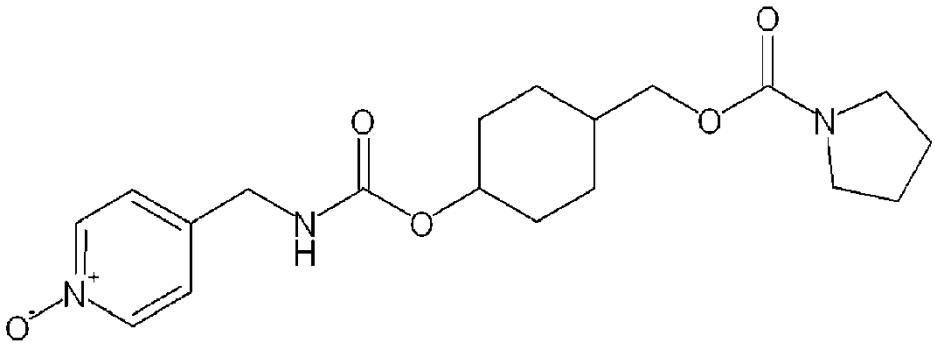


Un compuesto objetivo (248 mg, 33 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida N-metil-N-(2-piridinilmetil)amina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,55 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,71~7,63 (m, 1H), 7,30~7,15 (m, 2H), 4,69~4,50

(m, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,40~3,23 (m, 4H), 3,01~2,91 (m, 3H), 2,11~1,51 (m, 9H), 1,42~1,05 (m, 4H)

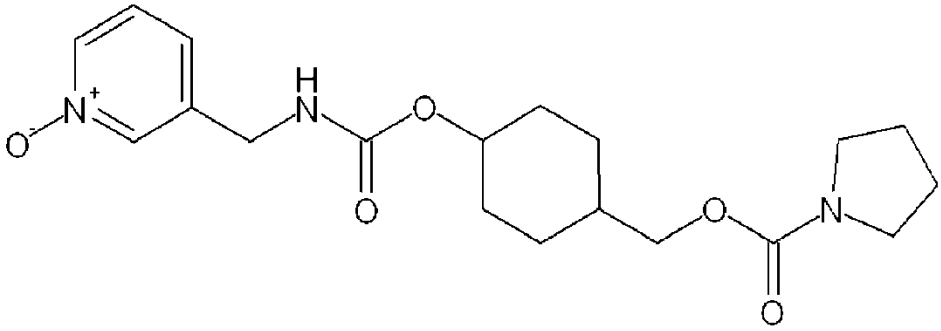
Ejemplo 11: Síntesis del éster 4-(1-oxi-piridin-4-ilmetilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (393 mg, 52 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida C-(1-oxi-piridin-4-il)metilamina.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,14-8,13 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 7,29-7,21 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 5,95 (s, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H) , 3,91-3,85 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 5H), 3,00-2,50 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,83-1,82 (m, 7H), 1,59-1,53 (m, 2H), 1,31-1,21 (m, 4H), 1,14-1,3 (m, 2H)

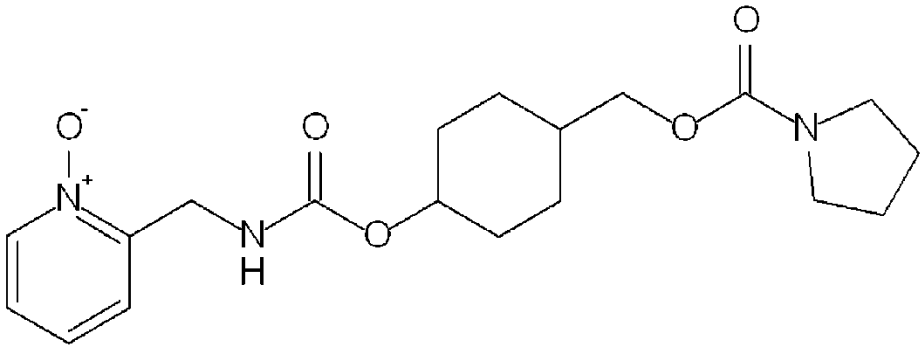
Ejemplo 12: Síntesis del éster 4-(1-oxi-piridin-3-ilmetilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (325 mg, 43 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida C-(1-oxi-piridin-3-il)-metilamina.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,21-8,13 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 3H), 5,16-4,59 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,92-3,91 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 2H), 2,8-2,4 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,63 (m, 4H), 1,35-1,11 (m, 2H)

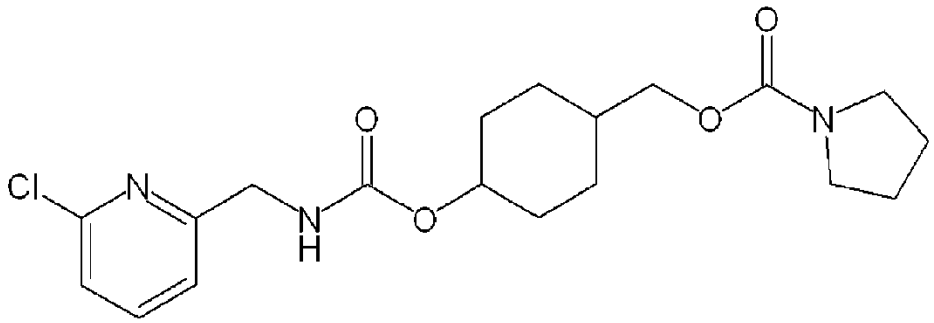
Ejemplo 13: Síntesis del éster 4-(1-oxi-piridin-2-ilmetilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (264 mg, 35 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida C-(1-oxi-piridin-2-il)metilamina.

RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,29-8,19 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,38-7,37 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,23-6,21 (m, 1H), 4,48-4,45 (m, 3H), 3,85-3,82 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 4H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 6H), 1,58-1,82 (m , 2H), 1,27-1,20 (m, 4H)

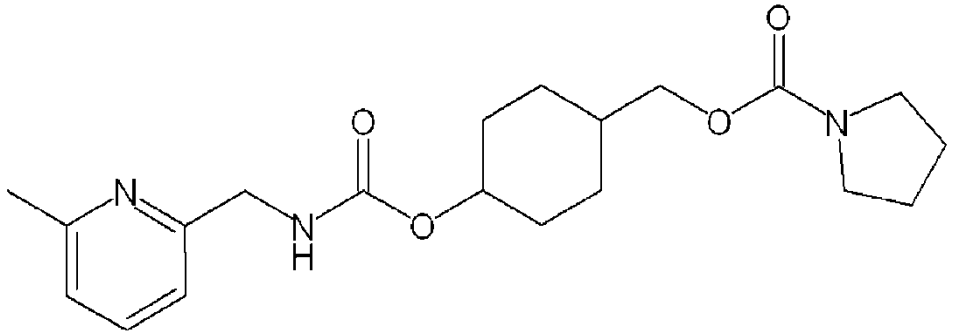
Ejemplo 14: Síntesis del éster 4-(6-cloro-piridin-2-ilmetilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (491 mg, 62 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida C-(6-cloro-piridin-2-il)metilamina.

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 7,67~7,60 (m, 1H), 7,26~7,21 (m, 2H), 5,61~5,55 (m, 1H), 4,64~4,53 (m, 1H), 4,44 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,90 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,42~3,28 (m, 4H), 2,10~1,99 (m, 2H), 1,92~1,84 (m, 5H), 1,67~1,55 (m, 2H), 1,40~1,03 (m, 4H)

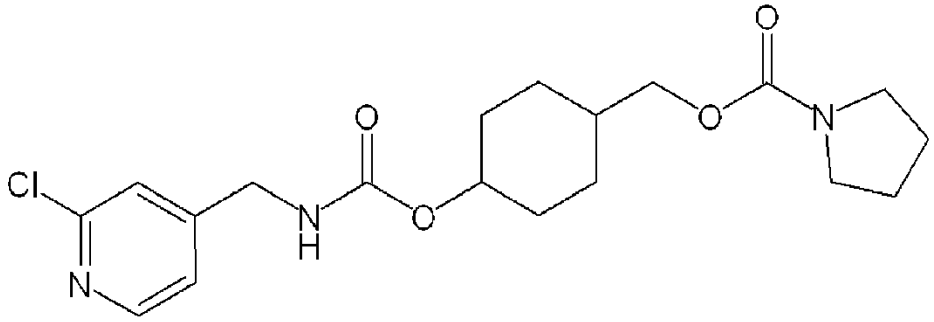
Ejemplo 15: Síntesis del éster 4-(6-metil-piridin-2-ilmetilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-ácido carboxílico



Un compuesto objetivo (451 mg, 60 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida C-(6-metil-piridin-2-il)metilamina.

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 7,58~7,50 (m, 1H), 7,10~7,01 (m, 2H), 5,84~5,79 (m, 1H), 4,65~4,55 (m, 1H), 4,44 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 3,90 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,42~3,10 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,15~1,99 (m, 2H), 1,95~1,75 (m, 5H), 1,73~1,52 (m, 2H), 1,44~1,03 (m, 4H)

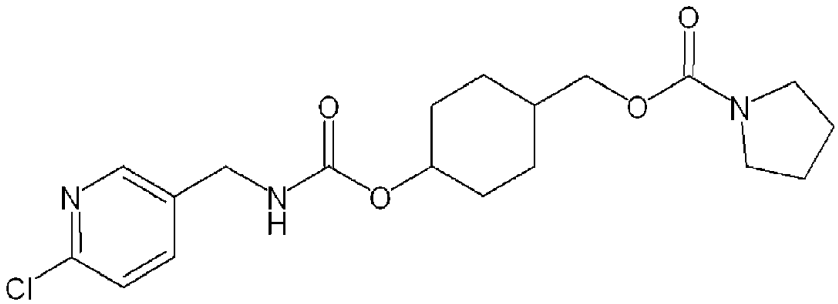
Ejemplo 16: Síntesis del éster 4-(2-cloro-piridin-4-ilmetilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (523 mg, 66 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida C-(2-cloro-piridin-4-il)metilamina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,33 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 5,33~5,26 (m, 1H), 4,65~4,54 (m, 1H), 4,36 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,90 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,41~3,29 (m, 4H), 2,18~1,99 (m, 2H), 1,95~1,77 (m, 6H), 1,70~1,52 (m, 1H), 1,43~1,03 (m, 4H)

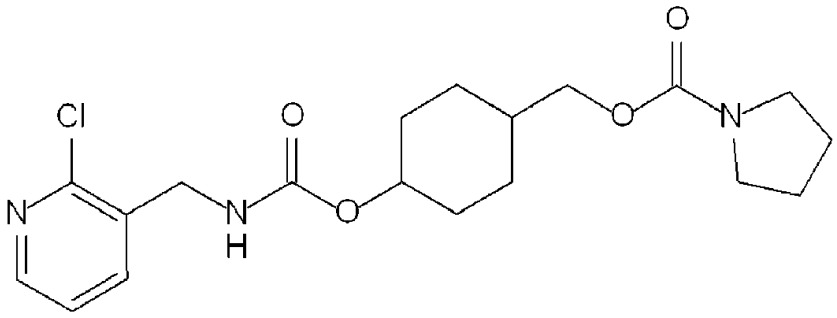
Ejemplo 17: Síntesis del éster 4-(6-cloro-piridin-3-ilmetilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (435 mg, 55 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida C-(6-cloro-piridin-3-il)-metilamina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (~): 8,31 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,20~5,12 (m, 1H), 4,63~4,52 (m, 1H), 4,34 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,90 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,41~3,28 (m, 4H), 2,13~1,99 (m, 2H), 1,97~1,72 (m, 6H), 1,69~1,53 (m, 1H), 1,42~1,04 (m, 4H)

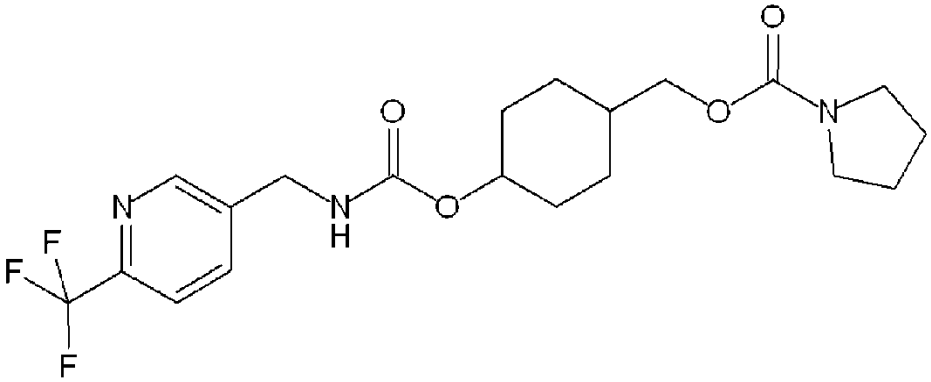
Ejemplo 18: Síntesis del éster 4-(2-cloro-piridin-3-ilmetilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (404 mg, 51 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida C-(2-cloro-piridin-3-il)-metilamina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,34~8,28 (m, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,27~7,21 (m, 1H), 5,35~5,27 (m, 1H), 4,62~4,50 (m, 1H), 4,42 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,90 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,42~3,28 (m, 4H), 2,15~1,77 (m, 8H), 1,74~1,50 (m, 1H), 1,46~1,02 (m, 4H)

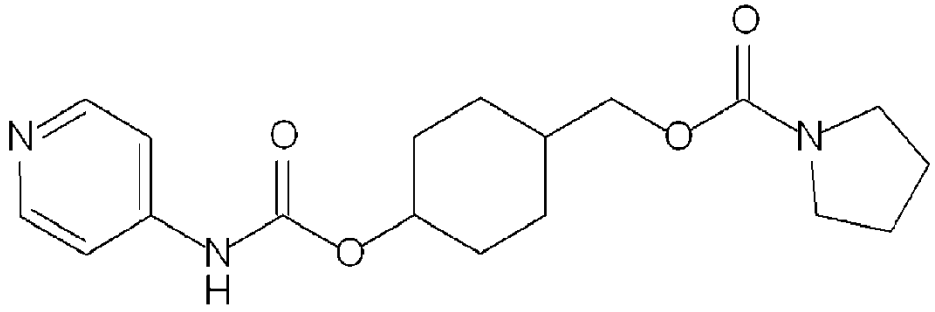
Ejemplo 19: Síntesis del éster del 4-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (490 mg, 57 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida C-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metilamina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,66 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,23~5,15 (m, 1H), 4,64~4,54 (m, 1H), 4,45 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,90 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,43~3,27 (m, 4H), 2,17~1,99 (m, 2H), 1,95~1,76 (m, 5H), 1,74~1,57 (m, 2H), 1,40~1,02 (m, 4H)

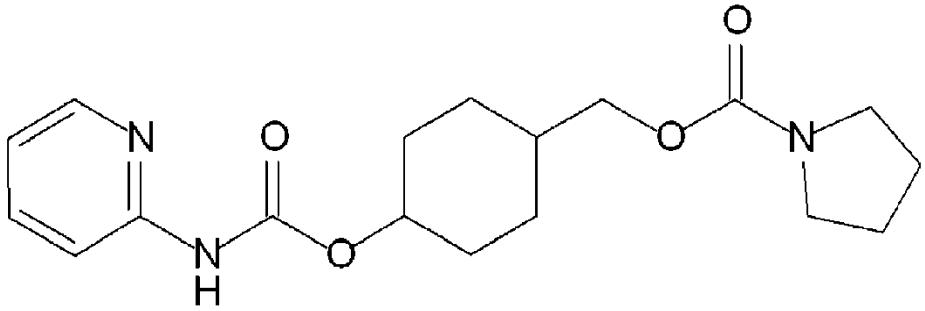
Ejemplo 20: Síntesis del éster 4-(piridin-4-ilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (208 mg, 30 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida piridin-4-ilamina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,45 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,75~4,63 (m, 1H), 3,93 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,43~3,30 (m, 4H), 2,19~2,03 (m, 2H), 1,99~1,80 (m, 6H), 1,77~1,60 (m, 1H), 1,49~1,27 (m , 2H), 1,25~1,10 (m, 2H)

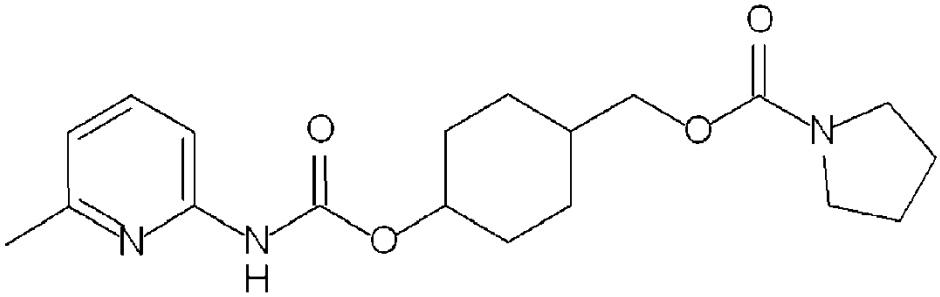
Ejemplo 21: Síntesis del éster 4-(piridin-2-ilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (174 mg, 25 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida piridin-2-ilamina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,67 (s, 1H), 8,33~8,27 (m, 2H), 7,99 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,72~7,65 (m, 1H), 7,01~6,94 (m, 1H), 4,79~4,63 (m, 1H), 3,93 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,44~3,28 (m, 4H), 2,19~1,57 (m, 9H), 1,50~1,10 (m, 4H)

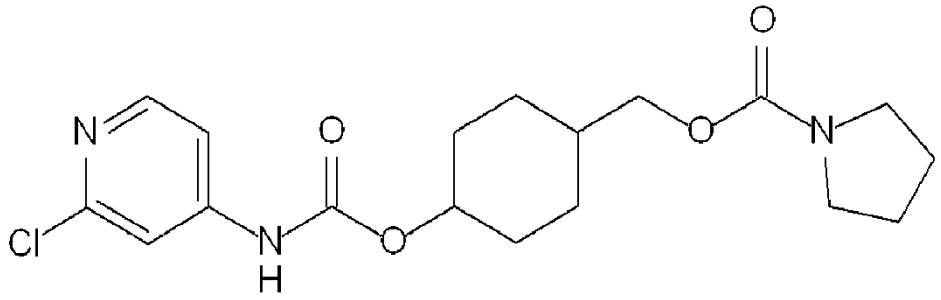
Ejemplo 22: Síntesis del éster 4-(6-metil-piridin-2-ilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (166 mg, 23 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida 6-metil-piridin-2-ilamina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 7,73 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,60~7,52 (m, 2H), 6,83 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,71~4,62 (m, 1H), 3,95~3,90 (m, 2H), 3,47~3,28 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,19~1,54 (m, 9H), 1,49~1,08 (m, 4H)

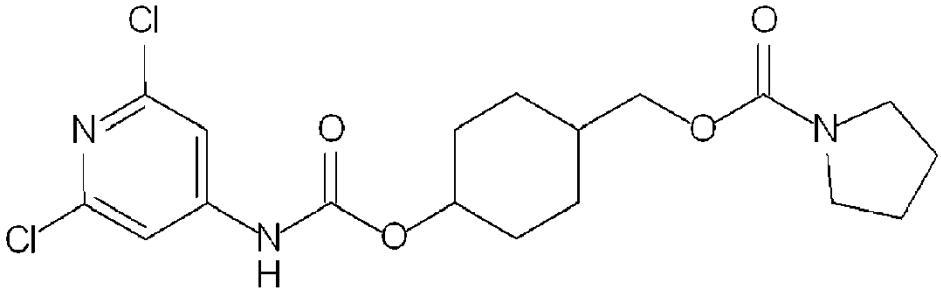
Ejemplo 23: Síntesis del éster 4-(2-cloro-piridin-4-ilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-ácido carboxílico



Un compuesto objetivo (206 mg, 27 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida 2-cloro-piridin-4-ilamina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,21 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,09 (s, 1H), 4,74~4,63 (m , 1H), 3,91 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,42~3,29 (m, 4H), 2,18~2,03 (m, 2H), 1,95~1,80 (m, 5H), 1,49~1,12 (m, 6H)

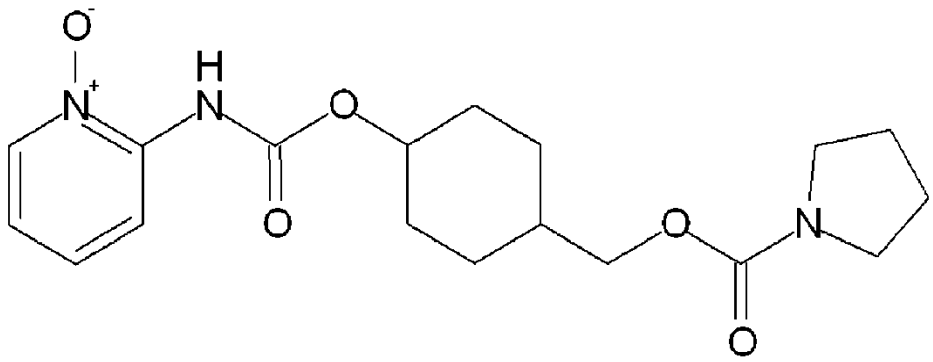
Ejemplo 24: Síntesis del éster 4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (250 mg, 30 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida 2,6-dicloro-piridin-4-ilamina.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 7,80 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 3,94 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,41~3,34 (m, 4H), 1,97~1,70 (m, 7H), 1,65~1,55 (m, 4H), 1,38~1,10 (m, 2H)

Ejemplo 25: Síntesis del éster 4-(1-oxi-piridin-2-ilcarbamoiloxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico

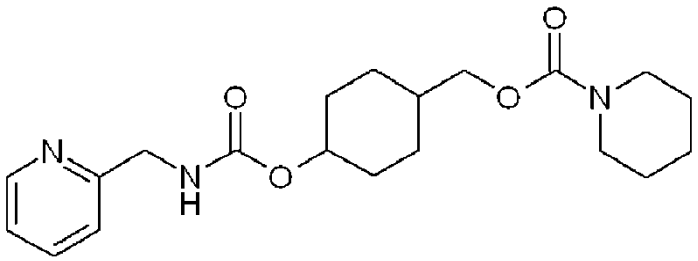


Un compuesto objetivo (225 mg, 31 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida 1-oxi-piridin-2-ilamina.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 9,40 (s, 1H), 8,22-8,21 (m, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,95-

6,92 (m, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 5H), 2,12-2,9 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 8H), 1,68-1,65 (m , 2H), 1,46-1,41 (m, 3H), 1,21-1,13 (m, 3H)

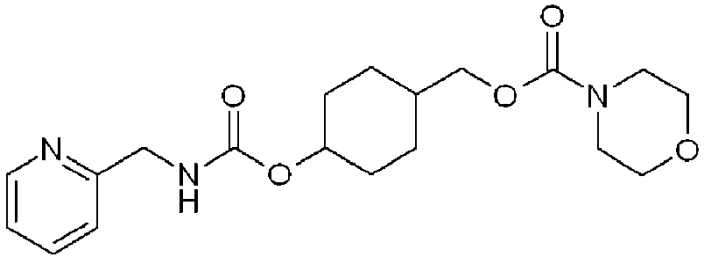
Ejemplo 26: Síntesis del éster 4-bencilcarbamoiloxi-ciclohexilmetílico del ácido piperidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (488 mg, 65 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó como material de partida C-piridin-2-il-metilamina y piperidina.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,58-8,53 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 5,74 (sa, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,51-4,45 (m, 2H), 3,93 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,43-3,37 (m, 4H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 10H), 1,43-1,33 (m, 2H)

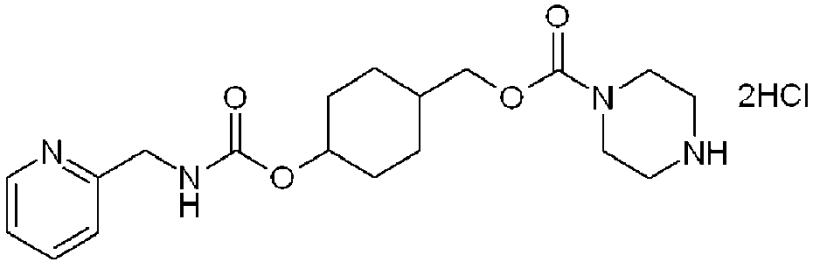
Ejemplo 27: Síntesis del éster 4-bencilcarbamoiloxi-ciclohexilmetílico del ácido morfolin-4-carboxílico



Un compuesto objetivo (498 mg, 66 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizaron como materiales de partida C-piridin-2-il-metilamina y morfolina.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,58-8,53 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 5,75 (sa, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,51-4,45 (m, 2H), 3,99-3,91 (m, 2H), 3,72-3,63 (m, 4H), 3,51-3,43 (m, 4H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 4H), 1,44-1,33 (m, 2H)

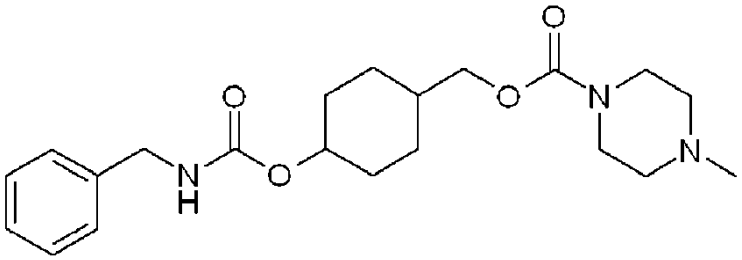
Ejemplo 28: Síntesis de sal HCl del éster 4-bencilcarbamoiloxi-ciclohexilmetílico del ácido piperazin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo protegido con Boc se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizaron como materiales de partida C-piridin-2-il-metilamina y 1-Boc-piperazina. El compuesto obtenido se disolvió con cloruro de metileno y después se añadió una solución saturada de HCl en éter. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, completando de este modo la preparación de un compuesto objetivo (279 mg, rendimiento del 31 %).

RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6), ppm (δ): 9,03 (s, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,44-4,37 (m, 4H) , 3,86-3,85 (m, 3H), 3,07 (s, 6H), 1,96-1,94 (m, 2H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,32-1,27 (m, 2H), 1,10-1,8 (m, 2H)

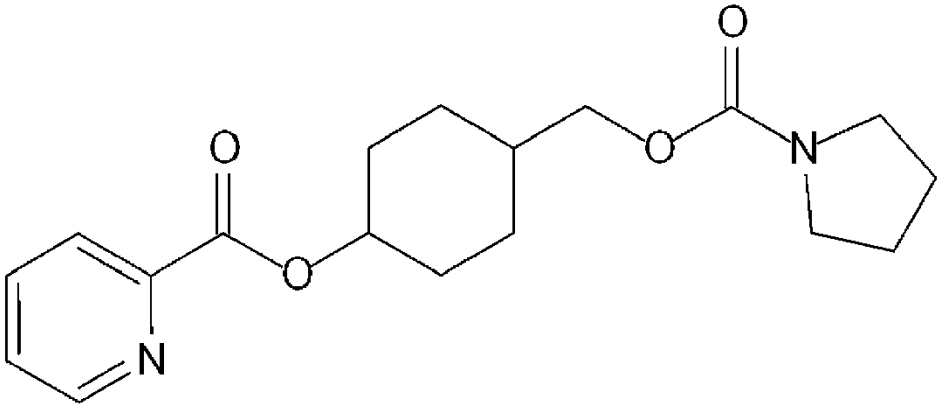
Ejemplo 29: Síntesis del éster 4-bencilcarbamoiloxi-ciclohexilmetílico del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (101 mg, 13 % de rendimiento) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que fueron utilizados como materiales de partida bencilamina y 1-metil-piperazina y el yoduro de metilo no se utilizó en el segundo paso.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 7,38~7,24 (m, 5H), 4,96 (sa, 1H), 4,65~4,54 (m, 1H), 3,92 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,51~3,47 (m, 4H), 2,41~2,34 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,12~2,02 (m, 1H), 1,94~1,79 (m, 2H), 1,68~1,52 (m, 2H), 1,38~1,29 (m, 2H), 1,20~1,09 (m, 2H)

Ejemplo 30: Síntesis del éster 4-(pirrolidin-1-carboniloximetil)- ciclohexílico del ácido piridin-2-carboxílico

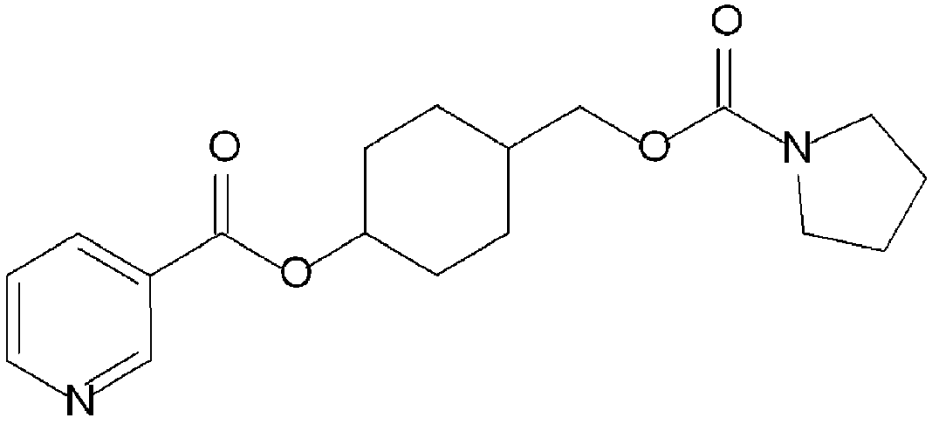


A una solución de éster 4-hidroxi-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico (1 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadieron cloruro de picolinoílo (1,1 mmol) y trietilamina (1,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de par de veces de extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo), completando de este modo la preparación de un compuesto objetivo (233 mg, rendimiento del 70 %).

RMN del 1H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,80~8,76 (m, 1H), 8,15~8,11 (m, 1H), 7,90~7,80 (m, 1H), 7,50~7,45 (m, 1H), 5,08~4,98 (m, 1H), 3,98 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,43~3,33 (m, 4H), 2,17~2,08 (m, 2H), 1,99~1,83 (m, 5H), 1,81~1,53 (m, 3H), 1,20~1,08 (m, 3H)

Los Ejemplos 31 a 33 siguientes se llevan a cabo cada uno de la misma manera que en el Ejemplo 30, excepto que el material de partida utilizado era diferente del material de partida utilizado en el Ejemplo 30.

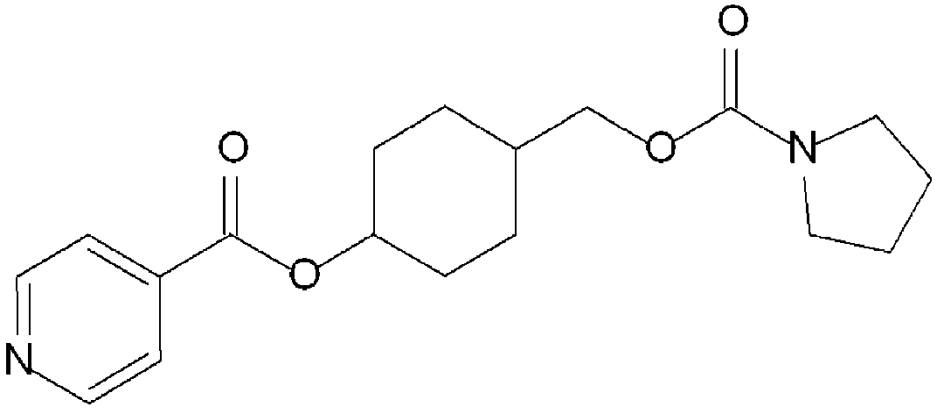
Ejemplo 31: Síntesis del éster 4-(pirrolidin-1-carboniloximetil)ciclohexílico del ácido piridin-3-carboxílico



Un compuesto objetivo (316 mg, 65 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 30, excepto que se utilizó como material de partida el cloruro de nicotinoílo.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 9,22 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,78~8,76 (m, 1H), 8,32~8,28 (m, 1H), 7,42~7,37 (m, 1H), 5,00~4,93 (m, 1H), 3,95 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,44~3,32 (m, 4H), 2,20~2,11 (m, 2H), 1,99~1,84 (m, 6H), 1,75~1,71 (m, 1H), 1,60~1,47 (m, 2H), 1,30~1,18 (m, 2H)

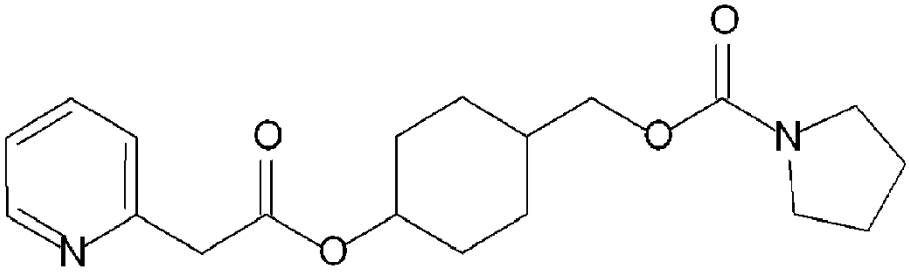
Ejemplo 32: Síntesis del éster 4-(pirrolidin-1-carboniloximetil)-ciclohexílico del ácido piridin-4-carboxílico



Un compuesto objetivo (223 mg, 67 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 30, excepto que se utilizó como material de partida el cloruro de isonicotinoílo.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,79~8,75 (m, 2H), 7,87~7,82 (m, 2H), 5,02~4,89 (m, 1H), 3,95 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,44~3,32 (m, 4H), 2,25~2,02 (m, 2H), 1,99~1,80 (m, 6H), 1,78~1,60 (m, 1H), 1,58~1,47 (m, 2H), 1,40~1,10 (m, 2H)

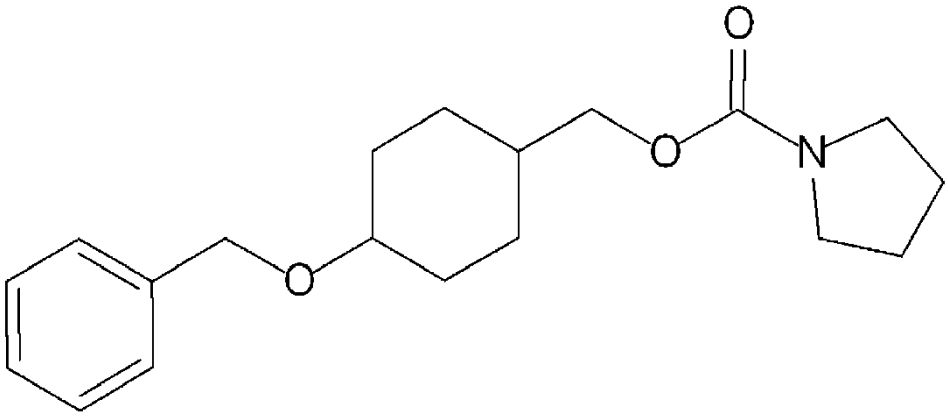
Ejemplo 33: Síntesis del éster 4-(2-piridin-2-il-acetoxi)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (204 mg, 59 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 30, excepto que se utilizó como material de partida cloruro de piridin-2-il-acetilo.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,58~8,53 (m, 1H), 7,70~7,61 (m, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,22~7,16 (m, 1H), 4,78~4,68 (m, 1H), 3,91~3,81 (m, 4H), 3,41~3,29 (m, 4H), 2,05~1,98 (m, 2H), 1,90~1,76 (m, 5H), 1,73~1,51 (m, 2H), 1,46~1,12 (m, 4H)

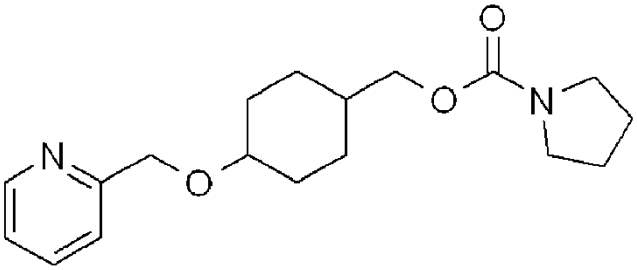
Ejemplo 34: Síntesis del éster 4-benciloxi-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



A una solución del éster 4-hidroxiciclohexil metílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico (1 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hidruro sódico (1 mmol) y bromuro de bencilo (1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de un par de veces de extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 1:3), completando de este modo la preparación de un compuesto objetivo (159 mg, rendimiento del 50 %).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 7,36~7,22 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 4,11 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 3,41~3,23 (m, 5H), 2,12~1,56 (m, 7H), 1,39~1,19 (m, 4H), 0,93~0,75 (m, 2H)

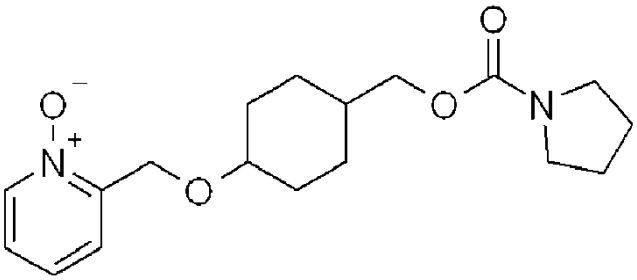
Ejemplo 35: Síntesis del éster 4-(piridin-2-ilmetoxi)ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (134 mg, 42 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 34, excepto que se usó como material de partida 2-clorometil-piridina.

RMN de 1^H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,53 (s, 1H, J = 4,2 Hz), 7,72~7,65 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,21~7,13 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,89 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,41~3,29 (m, 5H), 2,19~2,10 (m, 2H), 2,06~1,79 (m, 6H), 1,66~1,59 (m , 1H), 1,42~1,23 (m, 2H), 1,17~0,98 (m, 2H)

Ejemplo 36: Síntesis del éster ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico

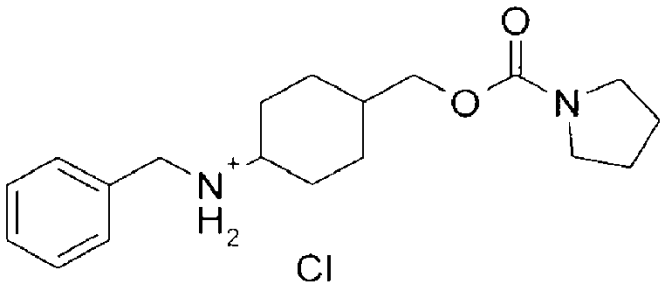


Un compuesto objetivo (114 mg, 34 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 34,

excepto que se utilizó como material de partida 1-óxido de 2-clorometil-piridina.

RMN de ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,23 (s, 1H, J = 5,7 Hz), 7,59 (s, 1H, J = 7,8 Hz), 7,39~7,18 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,92 (d , 2H, J = 3,9 Hz), 3,48~3,30 (m, 5H), 2,24~2,15 (m, 2H), 2,05~1,80 (m, 6H), 1,75~1,60 (m, 1H), 1,45~1,23 (m , 2H), 1,18~0,99 (m, 2H)

Ejemplo 37: Síntesis de la sal HCl del éster 4-bencilaminociclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico

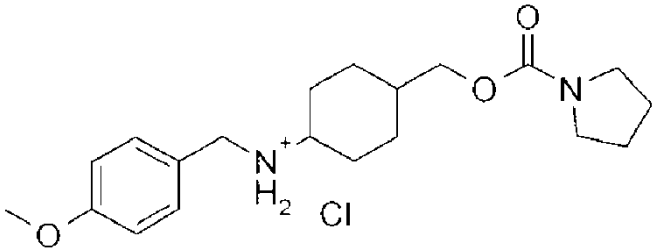


A una solución del éster 4-hidroxiciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico (2 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadieron TEMPO (0,2 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,8 mmol) y oxona (4,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido un par de veces de extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 1:2) para proporcionar el éster 4-oxo-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1 carboxílico. A una solución del éster 4-oxo-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadieron bencilamina (2 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de un par de veces de extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo), completando de este modo la preparación de un compuesto objetivo (399 mg, rendimiento del 63 %). A una solución del compuesto obtenido en cloruro de metileno se añadió una solución saturada de HCl en éter para proporcionar una sal clorhidrato.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 7,35-7,25 (m, 5H), 4,0 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 3,91-3,90 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 3,85 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,40-3,35 (m, 4H), 2,50 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 6H), 1,55-1,51 (m, 3H), 1,21-1,16 (m, 1H), 1,8 a 1,3 (m, 1H)

Ejemplos 38 y 39 se llevan a cabo en cada uno de la misma manera que en el Ejemplo 37, excepto que el material de partida utilizado era diferente del material de partida utilizado en el Ejemplo 37.

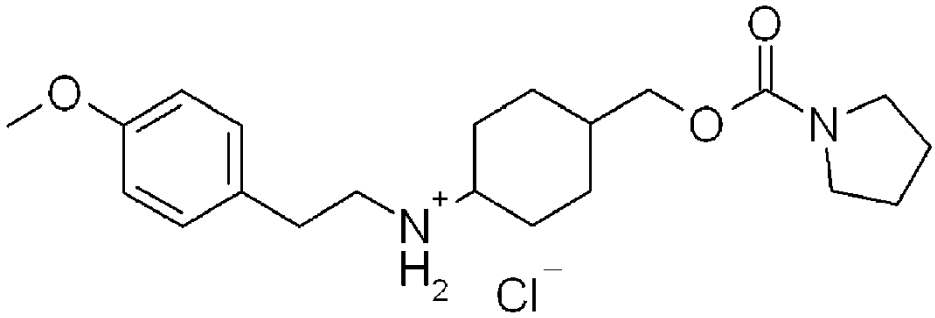
Ejemplo 38: Síntesis de la sal HCl del éster 4-(4-metoxi-bencilamino)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (460 mg, rendimiento del 60 %) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 37, excepto que se utilizó como material de partida 4-metoxi-bencilamina.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 7,30-7,27 (m, 2H), 6,88-6,86 (m, 2H), 4,0-3,84 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,77-3,35 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 4H), 1,87-1,82 (m, 4H), 1,54-1,52 (m, 4H), 1,35-1,32 (m, 1H), 1,10-1,1 (m, 1H)

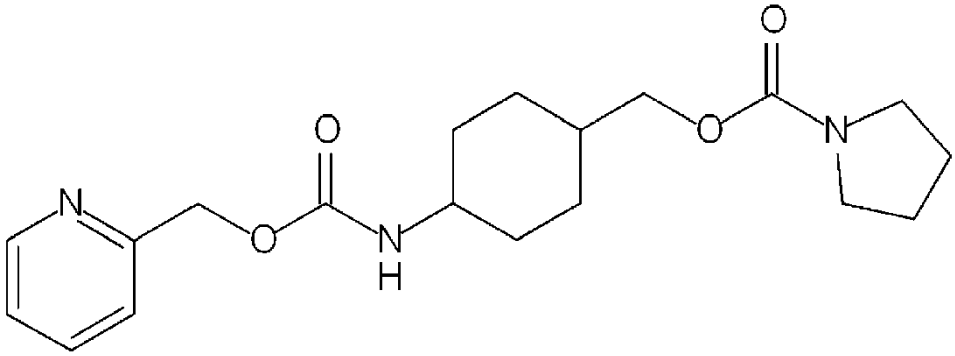
Ejemplo 39: Síntesis de la sal HCl del éster 4-[2-(4-metoxi-fenil) etilamino]-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (516 mg, 65 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 37, excepto que se utilizó como material de partida 2-(4-metoxi-fenil)-etilamina.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 7,15-7,13 (m, 2H), 6,85-6,83 (m, 2H), 3,97-3,83 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,40-3,32 (m, 4H), 2,86-2,77 (m, 4H), 1,86-1,81 (m, 6H), 1,61-1,46 (m, 6H)

Ejemplo 40: Síntesis del éster 4-(piridin-2-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico

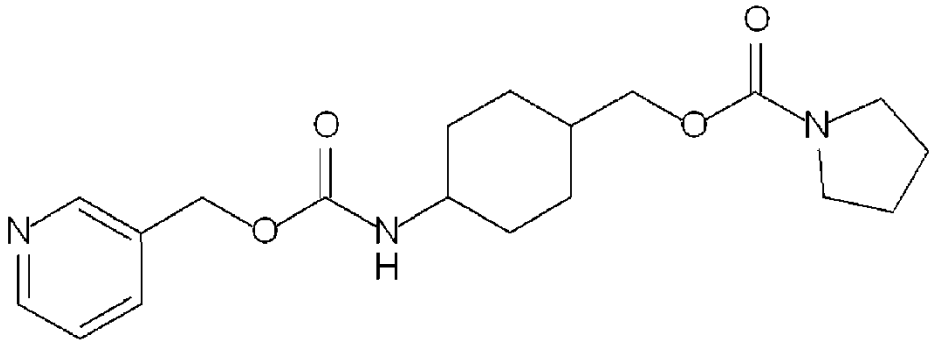


A una solución del éster 4-oxo-ciclohexilmetílico (2 mmol) del ácido pirrolidin-1 carboxílico (2 mmol) en etanol (10 ml) se añadió hidroxilamina (10 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el éster 4-hidroxiimino-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1 carboxílico. El éster 4-hidroxiimino-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1 carboxílico se disolvió en una solución de metanol de amoníaco 2 N (10 ml) y después se añadió níquel Raney. Después de 12 horas de agitación en atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar éster 4-amino-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico. A una solución de pridin-2-il-metanol (2 mmol) en THF (10 ml) se añadió CDI (2 mmol). Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió éster 4-amino-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales a 60 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de un par de veces de extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo), completando de este modo la preparación de un compuesto objetivo (310 mg, rendimiento del 43 %).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,43~8,39 (m, 1H), 7,78~7,65 (m, 1H), 7,39~7,30 (m, 1H), 7,26~7,20 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,82 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 3,98~3,80 (m, 2H), 3,53~3,26 (m, 5H), 2,13~1,56 (m, 9H), 1,37~1,03 (m, 4H)

Los Ejemplos 41 a 53 se realizaron cada uno de la misma manera que en el Ejemplo 40, excepto que el material de partida utilizado era diferente del material de partida utilizado en el Ejemplo 40.

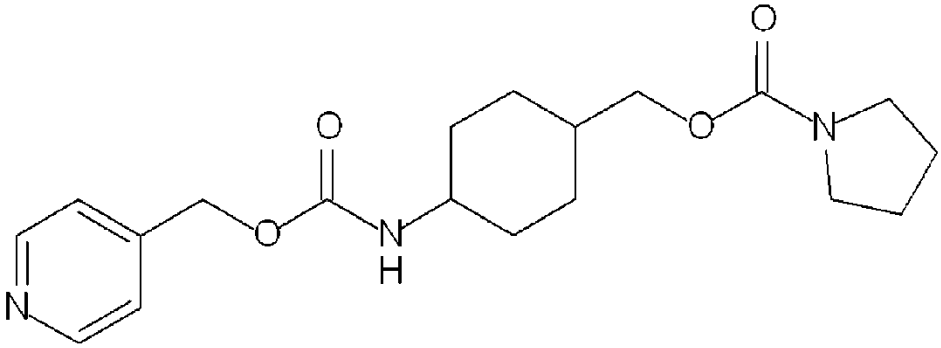
Ejemplo 41: Síntesis del éster 4-(piridin-3-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (289 mg, 40 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 40, excepto que se usó como material de partida piridin-3-il-metanol.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,65 (s, 1H), 8,61~8,52 (m, 1H), 7,73~7,69 (m, 1H), 7,33~7,26 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,76 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 3,99~3,75 (m, 2H), 3,51~3,23 (m, 5H), 2,12~1,52 (m, 9H), 1,42~1,05 (m, 4H)

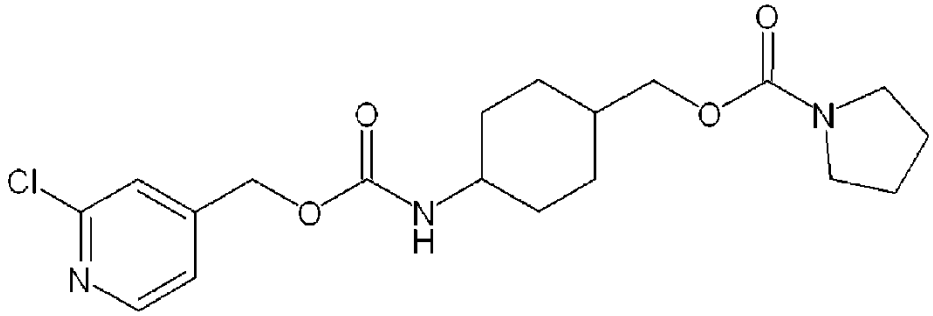
Ejemplo 42: Síntesis del éster 4-(piridin-4-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (282 mg, 39 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 40, excepto que se usó como material de partida piridin-4-il-metanol.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,61~8,56 (m, 2H), 7,27~7,22 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,76 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 3,98~3,89 (m, 2H), 3,53~3,26 (m, 5H), 2,13~1,99 (m, 1H), 1,94~1,56 (m, 8H), 1,22~1,05 (m, 4H)

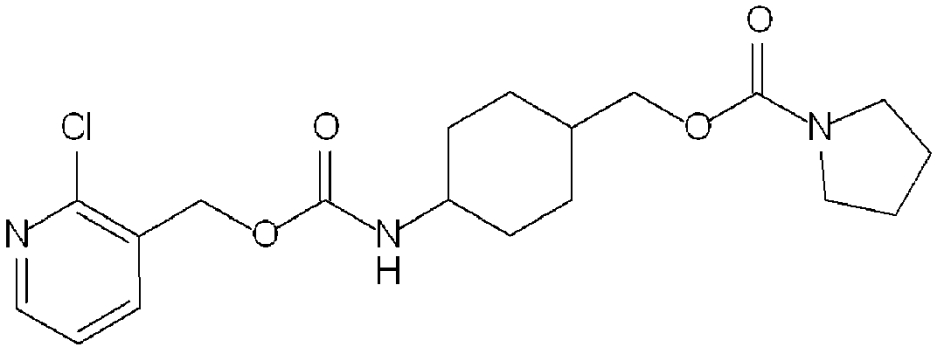
Ejemplo 43: Síntesis del éster 4-(2-cloro-piridin-4-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (348 mg, 44 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 40, excepto que se usó como material de partida (2-cloro-piridin-4-il)-metanol.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,36 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,30 (s, 1H), 7,19~7,13 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,01 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,00~3,79 (m, 2H), 3,49~3,30 (m, 5H), 1,97~1,59 (m, 9H), 1,38~1,09 (m, 4H)

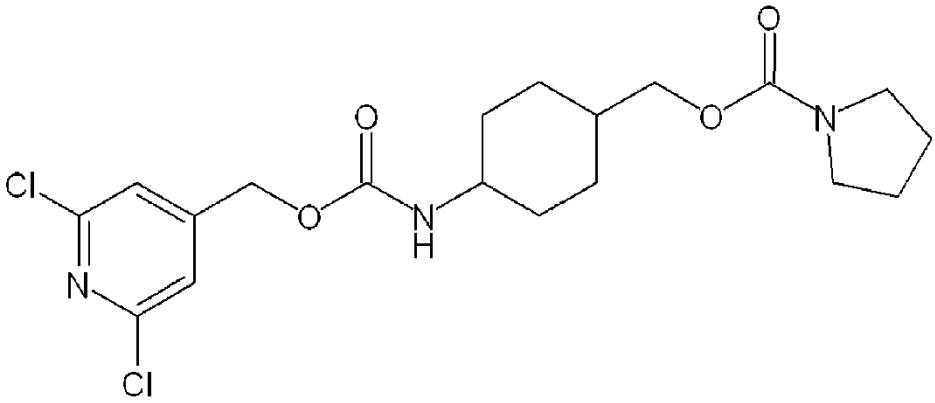
Ejemplo 44: Síntesis del éster 4-(2-cloro-piridin-3-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (356 mg, 45 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 40, excepto que se usó como material de partida (2-cloro-piridin-3-il)-metanol.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,38~8,32 (m, 1H), 7,79~7,73 (m, 1H), 7,30~7,22 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,01 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,99~3,87 (m, 2H), 3,52~3,26 (m, 5H), 1,96~1,57 (m, 9H), 1,38~1,09 (m, 4H)

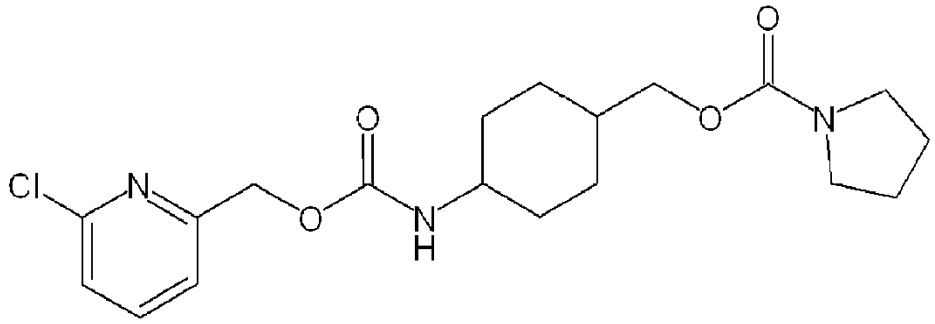
Ejemplo 45: Síntesis del éster 4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (336 mg, 39 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 40, excepto que se usó como material de partida (2,6-dicloro-piridin-4-il)-metanol.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 7,22 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,82 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 3,92 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 3,53~3,29 (m , 5H), 2,17~2,02 (m, 2H), 1,96~1,56 (m, 7H), 1,37~1,06 (m, 4H)

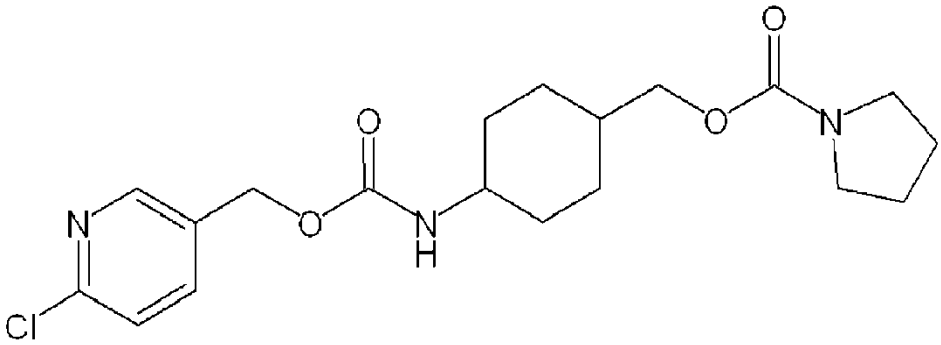
Ejemplo 46: Síntesis del éster 4-(6-cloro-piridin-2-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (301 mg, 38 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 40, excepto que se usó como material de partida (6-cloro-piridin-2-il) metanol.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 7,71~7,61 (m, 1H), 7,31~7,22 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,89 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,99~3,82 (m, 2H), 3,49~3,29 (m, 5H), 2,15~1,57 (m, 9H), 1,37~1,05 (m, 4H)

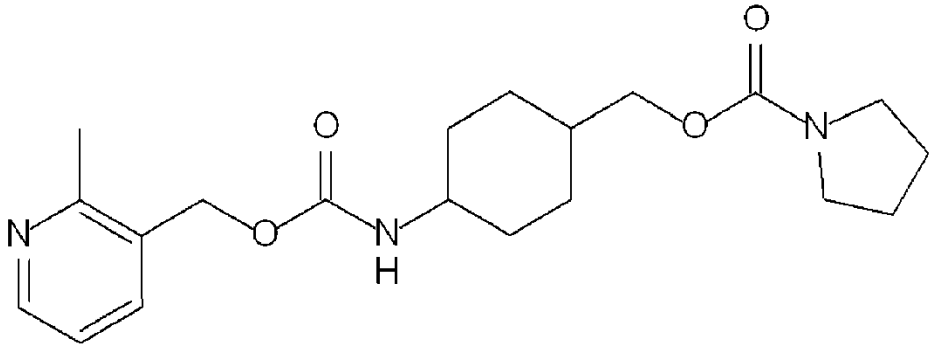
Ejemplo 47: Síntesis del éster 4-(6-cloro-piridin-3-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (348 mg, 44 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 40, excepto que se usó como material de partida (6-cloro-piridin-3-il)-metanol.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,39 (s, 1H), 7,70~7,65 (m, 1H), 7,35~7,29 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,78 (d, 2H, J = 8,1 Hz) , 3,97~3,87 (m, 2H), 3,49~3,27 (m, 5H), 2,14~1,52 (m, 9H), 1,37~1,03 (m, 4H)

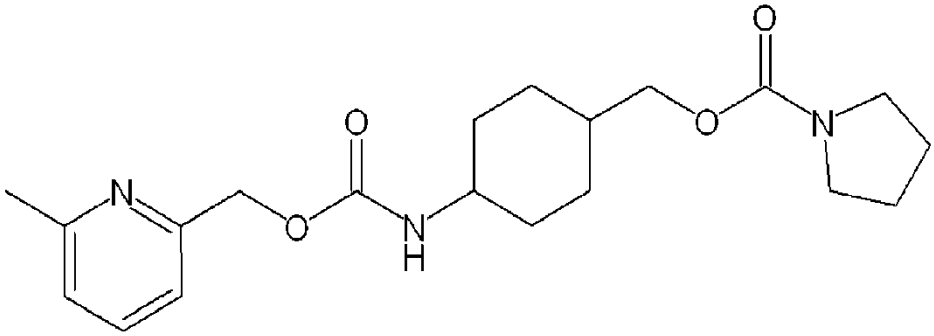
Ejemplo 48: Síntesis del éster 4-(2-metil-piridin-3-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (345 mg, 46 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 40, excepto que se usó como material de partida (2-metil-piridin-3-il)-metanol.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,45~8,43 (m, 1H), 7,64~7,58 (m, 1H), 7,20~7,08 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,94 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,96~3,87 (m, 2H), 3,53~3,26 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,25~1,53 (m, 9H), 1,40~1,05 (m, 4H)

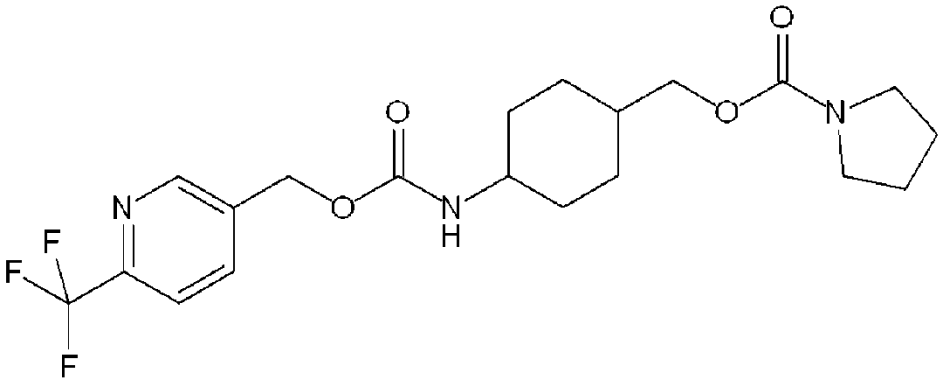
Ejemplo 49: Síntesis del éster 4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (353 mg, 47 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 40, excepto que se usó como material de partida (6-metil-piridin-2-il)-metanol.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 7,62~7,54 (m, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,16 (s, 2H), 4,82~4,73 (m, 1H), 3,96~3,87 (m, 2H), 3,52~3,24 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,17~1,53 (m, 9H), 1,38~1,03 (m, 4H)

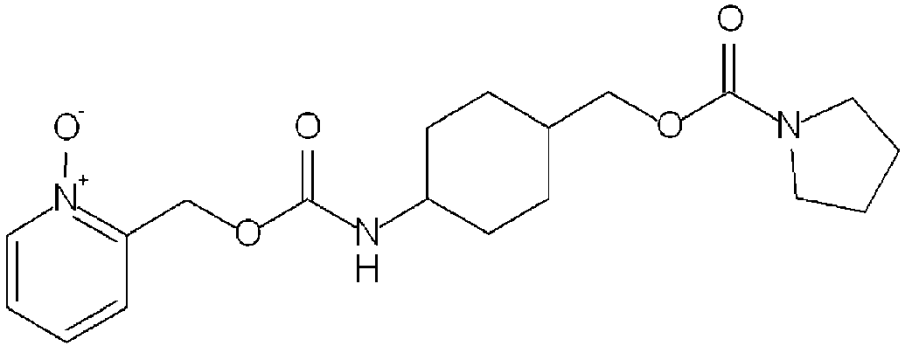
Ejemplo 50: Síntesis del éster 4-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (352 mg, 41 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 40, excepto que se usó como material de partida (6-trifluorometil-piridin-3-il)-metanol.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,72 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,18 (s, 2H), 4,70 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 3,90 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,52~3,25 (m, 4H), 2,15~1,52 (m, 10H), 1,44~1,05 (m, 4H)

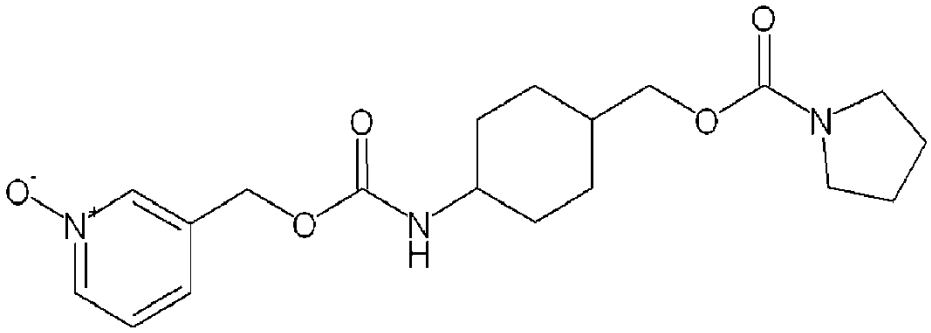
Ejemplo 51: Síntesis del éster del ácido 4-(1-oxi-piridin-2-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (264 mg, 35 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 40, excepto que se usó como material de partida (1-oxi-piridin-2-il)-metanol.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,20-8,18 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,34-7,17 (m, 3H), 5,38-5,36 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 5,28 (s, 2H) , 3,91-3,76 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 4H), 2,56 (s, 1H), 2,0 a 1,98 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 1,83-1,75 (m, 6H), 1,67-1,65 (m, 1H), 1,59-1,55 (m, 2H), 1,30-1,17 (m, 5H)

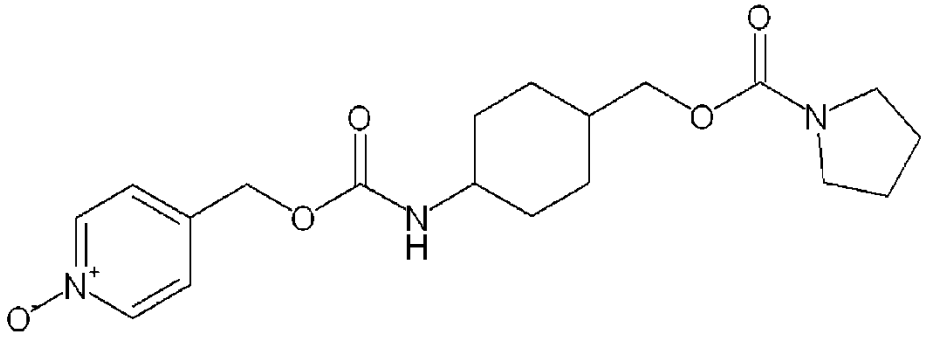
Ejemplo 52: Síntesis del éster 4-(1-oxi-piridin-3-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (249 mg, 33 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 40, excepto que se usó como material de partida (1-oxi-piridin-3-il)-metanol.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,23-8,22 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 5,47-5,27 (m, 1H), 2,01 (s, 2H), 3,93-3,91 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 3,39-3,29 (m, 5H), 2,04 (s, 1H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 6H), 1,75-1,57 (m, 4H), 1,31-1,18 (m, 5H)

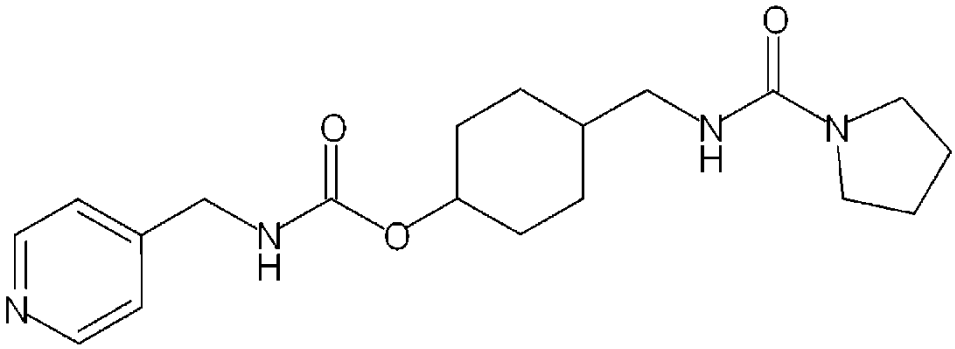
Ejemplo 53: Síntesis del éster 4-(1-oxi-piridin-4-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexilmetílico del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Un compuesto objetivo (257 mg, 34 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 40, excepto que se usó como material de partida (1-oxi-piridin-4-il)-metanol.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,19-8,17 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,96-3,95 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 3,91-3,89 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 3,36-3,31 (m, 4H), 2,5-2,3 (m, 2H), 1,93 (s, 2H), 1,93-1,84 (m, 6H), 1,69-1,61 (m, 3H), 1,33-1,13 (m, 8H)

Ejemplo 54: Síntesis del éster 4-{[(pirrolidin-1-carbonil)-amino]- metil}ciclohexílico del ácido piridin-4-ilmetil-carbámico



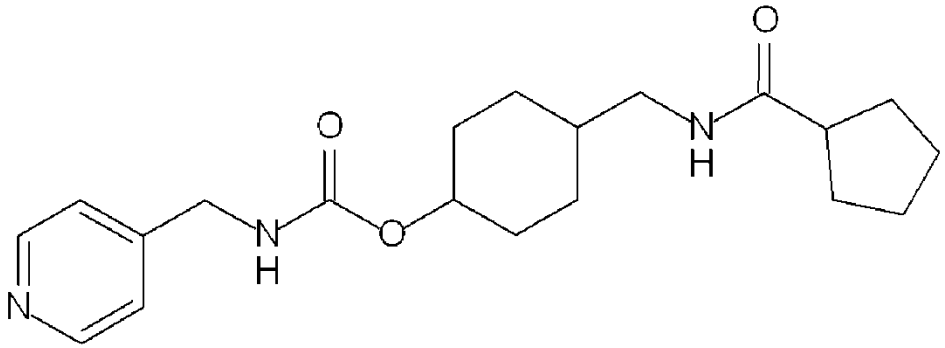
A una solución de 4-hidroximetilciclohexanol (2 mmol) en THF (10 ml) se añadieron Ms-Cl (2,2 mmol) y trietilamina (3 mmol) a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 ml de DMF y después se añadió NaN_3 (6 mmol). Después de agitar durante la noche a 60 ºC, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el compuesto obtenido se disolvió en metanol y se añadió Pd-C al 10 % (0,2 mmol). Después de agitación durante la noche en atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con metanol y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-aminometil-ciclohexanol. A una solución de 4-aminometil-ciclohexanel en diclorometano (10 ml) se añadieron cloruro de 1-pirrolidincarbonilo (2 mmol) y tri-etilamina (3 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de un par de veces de extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 1: 1) para proporcionar una (4-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido pirrolidin-1-carboxílico. El compuesto 4-hidroxi-ciclohexilmetil)-amida del ácido pirrolidin-1-carboxílico se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y después se añadió CDI (2,2 mmol). Después de 1 hora de agitación a 80 ºC, se añadió yoduro de metilo (10 mmol) y se agitó durante 1 hora adicional a 80 ºC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se añadió C-piridin-2-il-metilamina (3 mmol). Después de 4 horas de agitación a 80 ºC, la mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de un par de veces de

extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 1: 3), completando de este modo la preparación de un compuesto objetivo (180 mg, rendimiento del 25 %).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,50~8,46 (m, 2H), 7,13 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 5,10 (sa, 1H), 4,58~4,43 (m, 1H), 4,35~4,25 (m, 3H), 3,28~3,21 (m, 4H), 3,03~2,99 (m, 2H), 2,35~1,66 (m, 7H), 1,51~1,13 (m, 4H), 1,08~0,92 (m, 2H)

El ejemplo 55 se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 54, excepto que el material de partida utilizado era diferente del material de partida utilizado en el Ejemplo 54.

Ejemplo 55: Síntesis del éster 4-[(ciclopentanocarbonil-amino)-metil]-ciclohexílico del ácido 4-piridin-4-ilmetil carbámico



Un compuesto objetivo (144 mg, 20 % de rendimiento) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 54, excepto que se utilizó como material de partida cloruro de ciclopentanocarbonilo.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), ppm (δ): 8,47~8,41 (m, 2H), 7,20~7,11 (m, 2H), 5,79~5,61 (m, 1H), 5,46~5,37 (m, 1H), 4,57~4,42 (m, 1H), 4,30 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,09~2,99 (m, 2H), 2,52~2,38 (m, 1H), 2,26~2,11 (m, 1H), 2,03~1,93 (m, 1H), 1,83~1,60 (m, 7H), 1,59~1,38 (m, 4H), 1,33~1,14 (m, 2H), 1,17~0,89 (m, 2H)

Ejemplo 56: Prueba de inhibición de la producción de ON inducida por LPS

Se cultivaron monocitos de ratón (RAW) y células de microglía (BV2) de ratón en una placa de 96 pocillos transparente (Nunc) de tal manera que cada uno de los pocillos contenía 60.000 y 35.000 células respectivamente. Después de 18 horas, cuando se estabilizaron, las células se trataron con lipopolisacárido (Sigma, EE.UU., Nº Cat. L2630) en un estado mórbido derivado de 20 ng/ml de *Escherichia coli* O111:B4 y 4 concentraciones diferentes (50 µm, 12,5 µm, 3,1 µm y 0,8 µM) de los compuestos sintetizados según los ejemplos 1 a 55. A continuación, las células se cultivaron durante 24 horas y se midió una concentración de aumento de ON. La concentración de ON se determinó midiendo la absorción a una longitud de onda de 540 nm después de añadir a las mismas un reactivo de Griess incluyendo diclorhidrato de N-(1-naftil)etilendiamina 0,1 N, sulfanilamida 1 % y ácido fosfórico 2,5 %. Se confirmó mediante la medición de la concentración de ON (CI_{50}, µM) que los compuestos inhiben la producción de ON y los resultados de los mismos se muestran en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto	Monocitos (RAW)	Microglía (BV2)
Ejemplo 1	27,9	19,9
Ejemplo 2	>50	40,1
Ejemplo 3	22,3	30,3
Ejemplo 4	30,3	32,9
Ejemplo 5	>50	48,7
Ejemplo 6	41,2	>50
Ejemplo 7	>50	>50
Ejemplo 8	>50	5,8
Ejemplo 9	>50	>50
Ejemplo 10	46,1	5,3
Ejemplo 11	10,2	>50
Ejemplo 12	>50	>50

Ejemplo 13	27,9	>50
Ejemplo 14	21,7	22,3
Ejemplo 15	19,9	19,4
Ejemplo 16	27,9	10,8
Ejemplo 17	29,5	12,5
Ejemplo 18	5,7	18,3
Ejemplo 19	11,1	13,8
Ejemplo 20	50	37,9
Ejemplo 21	15,9	44,8
Ejemplo 22	35,8	21,7
Ejemplo 23	28,6	>50
Ejemplo 24	>50	>50
Ejemplo 25	24,9	15,5
Ejemplo 26	46,1	36,8
Ejemplo 27	50,0	>50
Ejemplo 28	>50	44,8
Ejemplo 29	46,1	>50
Ejemplo 30	>50	>50
Ejemplo 31	>50	21,1
Ejemplo 32	21,1	34,8
Ejemplo 33	>50	>50
Ejemplo 34	24,9	27,1
Ejemplo 35	>50	50,0
Ejemplo 36	>50	>50
Ejemplo 37	46,1	>50
Ejemplo 38	35,8	>50
Ejemplo 39	>50	>50
Ejemplo 40	>50	>50
Ejemplo 41	50	>50
Ejemplo 42	50	>50
Ejemplo 43	10,5	12,0
Ejemplo 44	21,7	16,8
Ejemplo 45	9,9	7,5
Ejemplo 46	32,0	26,3
Ejemplo 47	13,1	21,1
Ejemplo 48	13,5	10,2
Ejemplo 49	12,0	10,2
Ejemplo 50	5,7	14,2
Ejemplo 51	50	>50
Ejemplo 52	22,3	>50
Ejemplo 53	33,9	>50
Ejemplo 54	48,7	>50
Ejemplo 55	25,6	>50

Ejemplo 57: Prueba de alivio del dolor utilizando un modelo animal

1) Modelo animal

Se adquirieron as ratas macho (Sprague-Dawley, 150-200 g, de 6 semanas de edad, Orient Bio Co., Ltd) y se aclimataron en una cámara de animales durante una semana. La cámara de animales se encendía y apagaba alternativamente a intervalos de 12 horas, con una temperatura de 22 a 25 ºC y una humedad relativa de 40-60 % y se suministró agua y alimento *ad libitum* a las ratas.

2) Prueba de comportamiento: alodinia mecánica

Las ratas se colocaron en un recipiente acrílico redondo (5,5 15, 6,5 18 cm, que variaba de acuerdo con el tamaño del cuerpo) y solo las colas de las mismas fueron sacados del recipiente y colocadas en una placa. Para confirmar una conducta de dolor que corresponde a un estímulo mecánico, se realizó un método arriba-abajo (J. Neurosci.Methods 53:55-63) utilizando un filamento de von Frey a fin de medir el "umbral del 50 % de retirada de la cola".

3) Inducción de dolor neuropático

Para descartar a las ratas que tienen dolor en un estado normal, se midió el "umbral del 50 % de retirada de la cola" de las ratas normales no sometidas cirugía y se llevó a cabo una cirugía con daño en el nervio caudal solo en las ratas que presentaban el umbral de retirada de 15 g o más. Durante todos los pasos previos a la cirugía, la anestesia se mantuvo con un gas mixto incluyendo 2-3 % de enflurano y 95 % de oxígeno. Para inducir el dolor neuropático, los troncos caudales superior e inferior de las colas de las ratas fueron expuestos, como se ilustra en la Fig. 1, se cortó una porción de un tamaño de 1 a 2 mm entre el primer y segundo nervios sacros (Neurosci. Lett.177: 50-52).

4) Tratamiento farmacológico

Para seleccionar solo las ratas que sin duda tenía dolor inducido, las ratas que tenían un umbral de retirada de la cola del 50 % de 0,25 g o menos en un tiempo de 2 semanas después de la cirugía fueron tratadas con medicamentos. Los compuestos se prepararon cada uno en forma de solución mediante el uso de DMSO 5 %, Cremophore 5 % y agua destilada 90 % sobre una base volumétrica. Cada una de las soluciones se administró intraperitonealmente en un volumen de 3 ml por kg de rata. La concentración de los compuestos se controló de acuerdo con un compuesto y la concentración de referencia fue 30 mg/kg. Después de la administración, se midió el "umbral del 50 % de retirada de la cola" a intervalos de tiempo de 0, 1, 4, y 24 horas.

5) Estadísticas

Los efectos antialodínico de los compuestos se describieron como media ± DEM y se compararon entre sí haciendo referencia a "% MPE (el porcentaje del efecto máximo posible)" y se analizaron utilizando un ANOVA unilateral y una prueba t de Bonferroni. Cuando los datos tenían una diferencia de $p<0,05$, se evaluó si existe significancia. [% MPE = (el umbral con respecto al tiempo después del tratamiento farmacológico - umbral en 0 h)/(15 - el umbral a 0 h) x 100]

Los resultados de las pruebas de alivio del dolor mediante la aplicación de los compuestos a los animales se muestran en la Tabla 2.

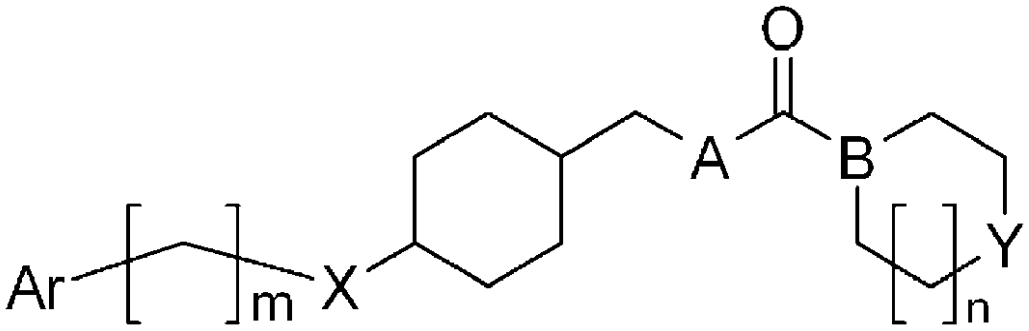
Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo Nº	Resultados de la prueba del dolor
Ejemplo 8	11% a 1 hora
Ejemplo 9	64% a las 0,5 horas
Ejemplo 13	35,3% a las 2 horas
Ejemplo 15	29,2% a 1 hora
Ejemplo 16	16,4% a las 4 horas
Ejemplo 17	5,8% a 1 hora
Ejemplo 18	22,5% a 1 hora
Ejemplo 20	22% a las 4 horas
Ejemplo 21	35,2% a 1 hora
Ejemplo 23	18,7% a las 4 horas
Ejemplo 40	11% a las 4 horas
Ejemplo 42	57% a las 4 horas
Ejemplo 54	10,5% a 1 hora

REIVINDICACIONES

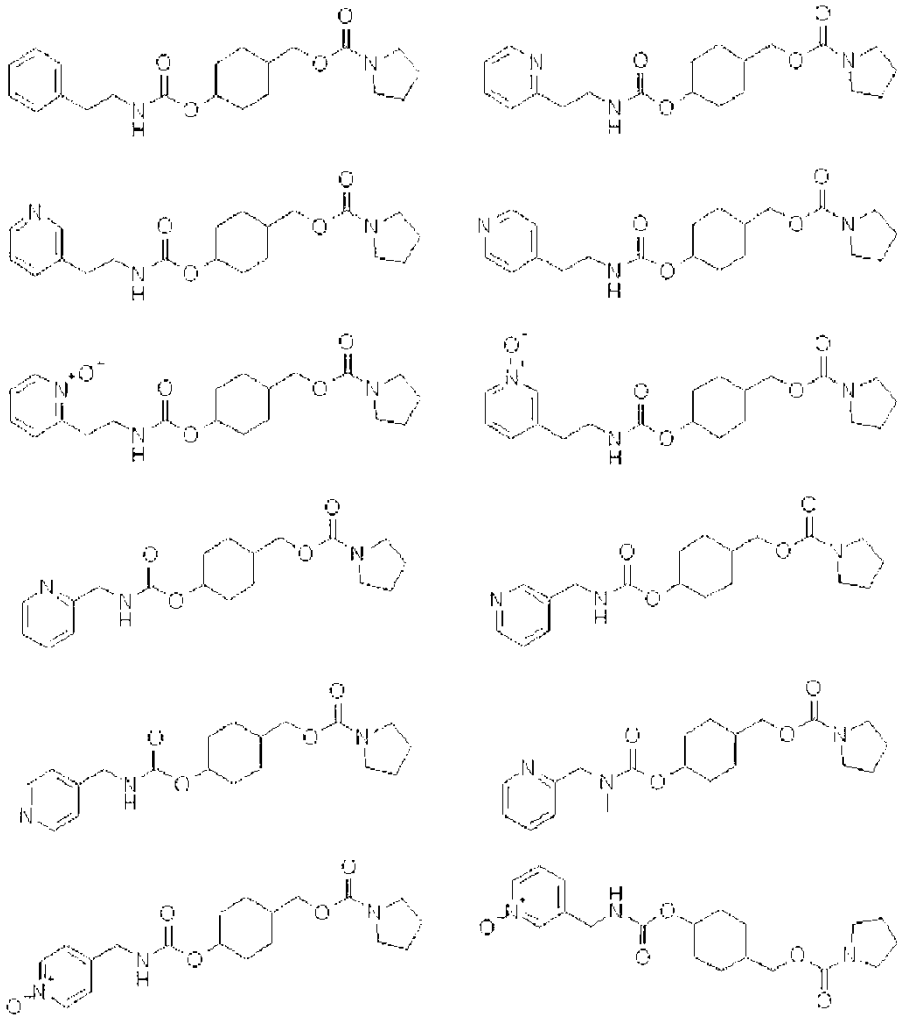
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un derivado de metilciclohexano representado por la Fórmula I siguiente y una sal, un solvato y un hidrato del derivado de metilciclohexano farmacéuticamente aceptables y una combinación de los mismos.

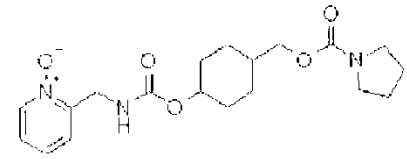
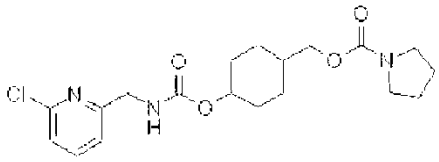
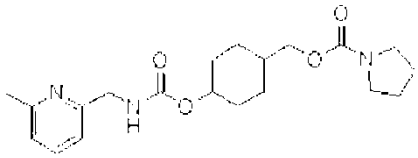
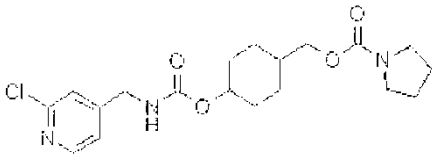
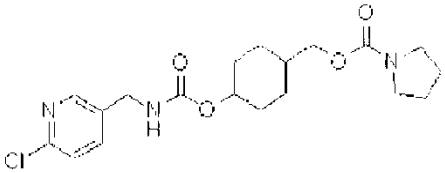
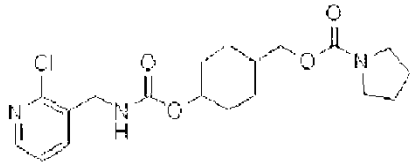
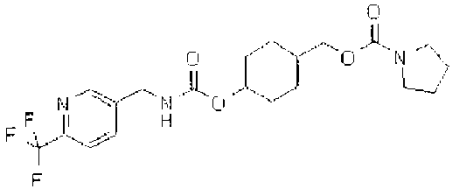
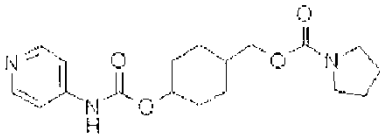
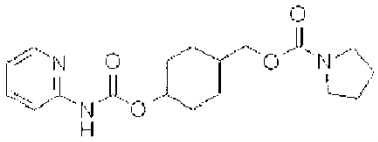
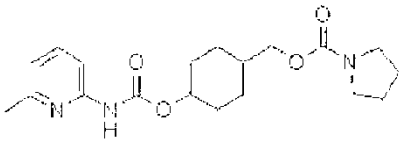
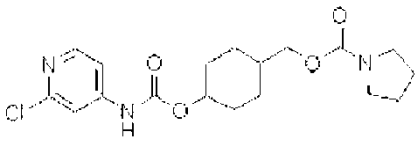
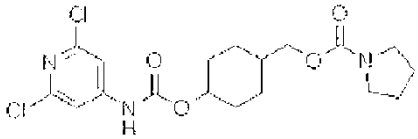
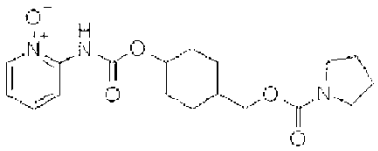
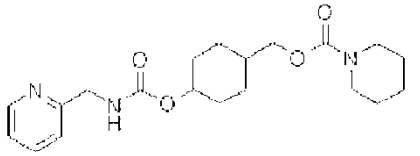
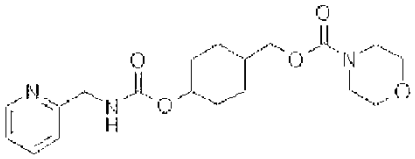
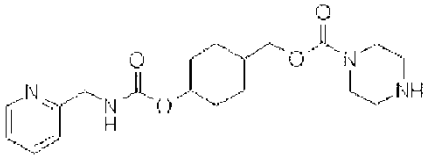
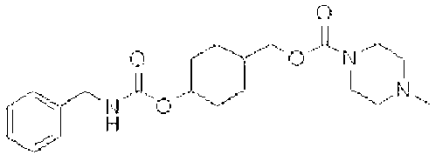
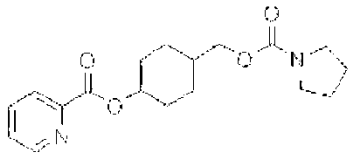
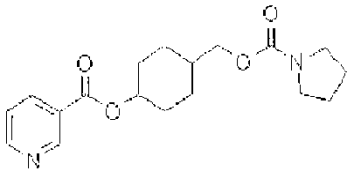
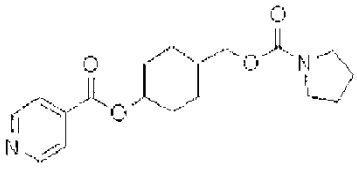


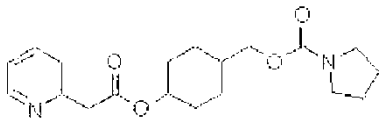
Fórmula I

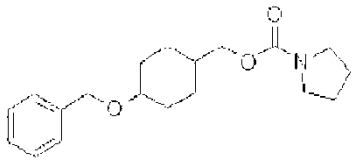
en la que Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridina y piridin-N-óxido, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un alquilo C1 a C6 lineal o ramificado, halógeno, un alcoxi C1 a C6 lineal o ramificado y trifluorometilo; X es O, (C=O)O, NR_1(C=O)O, NH, (C=O)NH o O(C=O)NH y R_1 es H o CH_3; Y es CH_2, O o N-R_2; R_2 es H o CH_3; A es O o NH; B es CH o N; y m es un número entero entre 0 y 2 y n es 0 o 1.

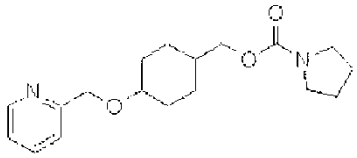
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:

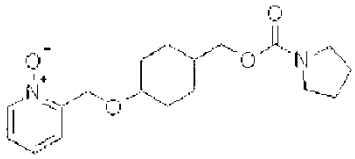


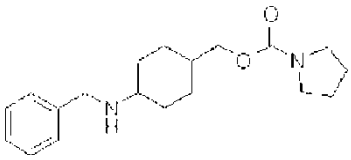





















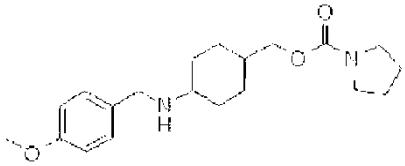


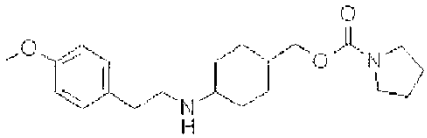


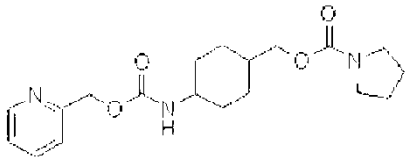


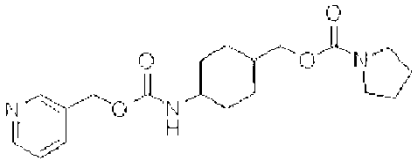


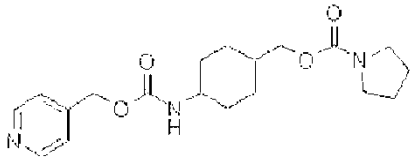


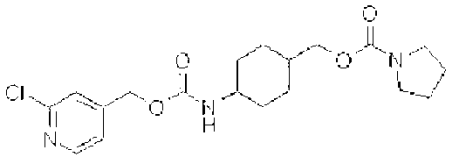


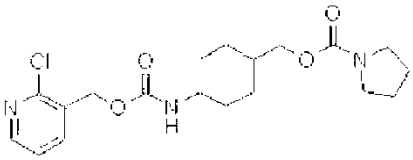


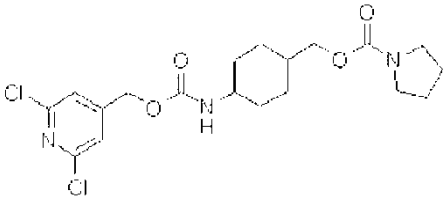


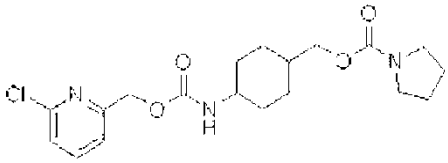


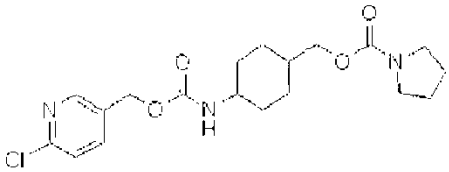


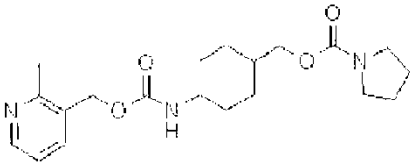


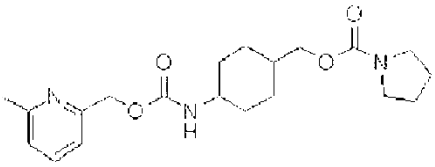


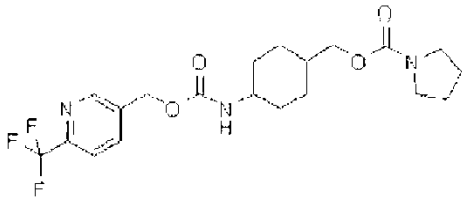


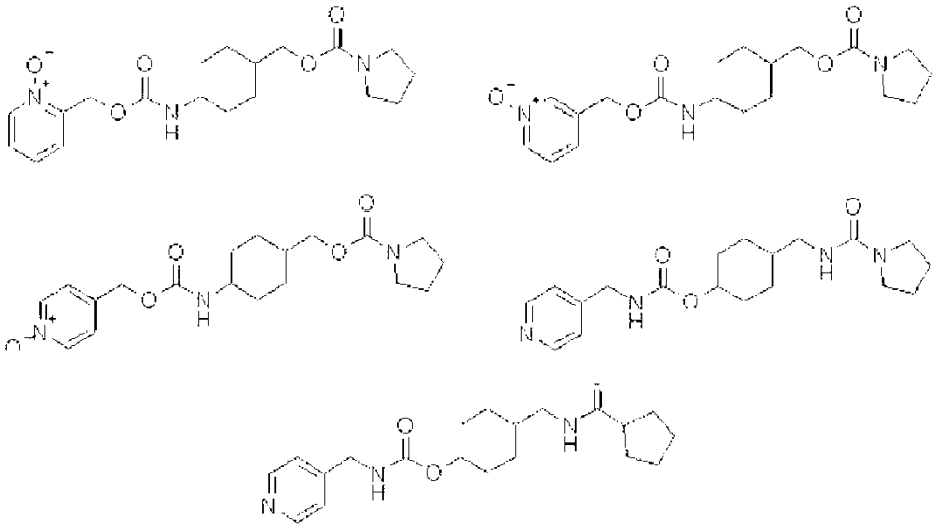










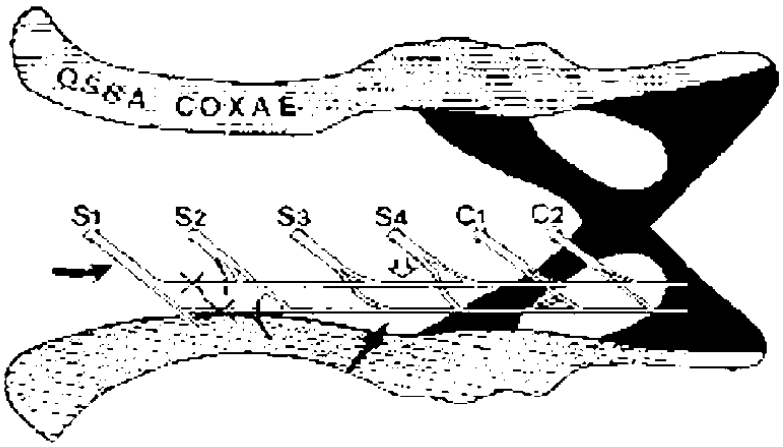


3. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor, comprendiendo la composición farmacéutica: una cantidad terapéuticamente eficaz del derivado de metilciclohexano de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el dolor es dolor agudo o dolor crónico.

5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el dolor se selecciona entre el grupo que consiste en dolor oncológico, dolor de parto, dolor cólico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor diabético, dolor post-herpético, dolor por enfermedad inflamatoria, dolor muscular, dolor por artrodinia, dolor de cabeza y dolor de enfermedad periodontal.

[Fig. 1]



X : sitio de lesión en el nervio