

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 379**

51 Int. Cl.:

C07D 207/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.12.2004 PCT/JP2004/019795**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2005 WO05063705**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2004 E 04808145 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 1698620**

54 Título: **Compuestos de benceno disustituidos con grupos cíclicos en las posiciones 1 y 2**

30 Prioridad:

**26.12.2003 JP 2003434312
26.12.2003 JP 2003435050**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2017

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME BUNKYO-KU
TOKYO 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**KAWAHARA, TETSUYA;
KOTAKE, MAKOTO;
YONEDA, NAOKI;
HIROTA, SHINSUKE y
OHKURO, MASAYOSHI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 606 379 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

Compuestos de benceno disustituidos con grupos cíclicos en las posiciones 1 y 2

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a compuestos de benceno 1,2-di(cíclicos)sustituidos que son útiles como inhibidores de la adhesión celular o inhibidores de la infiltración celular, además de a sus sales y a hidratos de las anteriores.

La presente invención se refiere a compuestos de benceno 1,2-di(cíclicos)sustituidos que son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias, además de a sus sales y a hidratos de las anteriores.

10 La invención se refiere además a compuestos de benceno 1,2-di(cíclicos)sustituidos que son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos para diversas enfermedades asociadas a la adhesión y la infiltración de leucocito, tales como enfermedad inflamatoria del intestino (particularmente colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn), síndrome del intestino irritable, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, asma y dermatitis atópica, además de a sus sales y a hidratos de las anteriores.

Técnica anterior

15 La reacción inflamatoria va acompañada de infiltración de leucocitos, normalmente neutrófilos y linfocitos, en sitios inflamatorios.

20 La infiltración de leucocitos se define como la migración de leucocitos tales como neutrófilos y linfocitos fuera de los vasos y dentro de los tejidos circundantes como consecuencia de la iniciación y activación por citocinas, quimiocinas, lípidos y complemento para interactuar llamado "rodamiento" o "contacto" con células endoteliales vasculares activadas por citocinas tales como IL-1 o TNF α , seguido de adhesión a las células endoteliales vasculares.

25 Como se explica más adelante, se informó de la relación entre la adhesión o infiltración de leucocitos y diversas enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias. Tales informes han planteado la posibilidad de que los compuestos que tienen acción inhibidora de la adhesión celular o acción inhibidora de la infiltración celular puedan servir como agentes terapéuticos o profilácticos para tales enfermedades.

(1) Agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedad inflamatoria del intestino (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y similares) (véanse los Documentos no de patente 1, 2 y 3)

(2) Agentes terapéuticos o profilácticos para síndrome del intestino irritable (véase el Documento no de patente 4)

30 (3) Agentes terapéuticos o profilácticos para artritis reumatoide (véase el Documento no de patente 5)

(4) Agentes terapéuticos o profilácticos para psoriasis (véase el Documento no de patente 6)

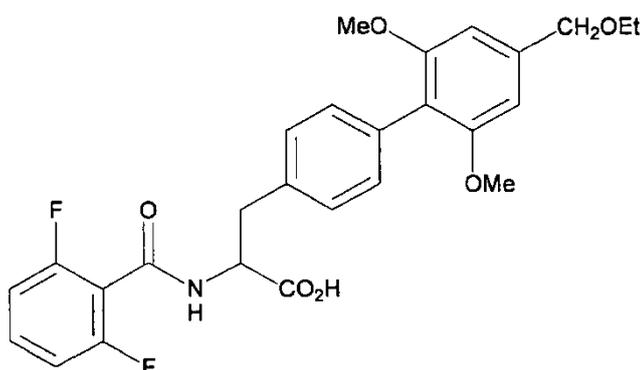
(5) Agentes terapéuticos o profilácticos para esclerosis múltiple (véase el Documento no de patente 7)

(6) Agentes terapéuticos o profilácticos para asma (véase el Documento no de patente 8)

(7) Agentes terapéuticos o profilácticos para dermatitis atópica (véase el Documento no de patente 9)

35 Así, se espera que las sustancias que inhiben la adhesión celular o la infiltración celular sean útiles como agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias y como agentes terapéuticos o profilácticos para diversas enfermedades asociadas a la adhesión y la infiltración de leucocitos, tales como enfermedad inflamatoria del intestino (particularmente colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn), síndrome del intestino irritable, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, asma y dermatitis atópica.

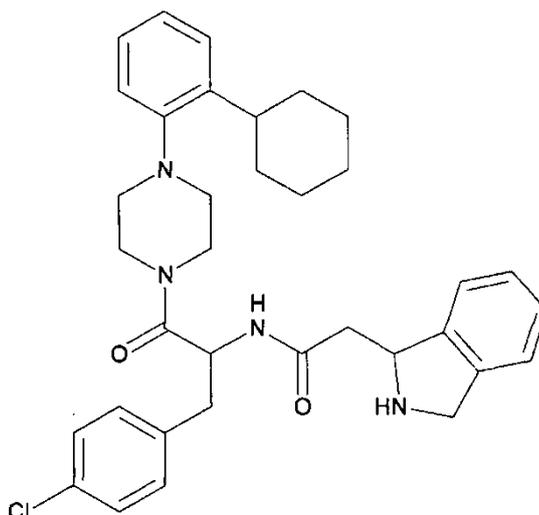
40 También se conocen compuestos que tienen acción antiinflamatoria basada en la inhibición de la adhesión de leucocito y célula endotelial vascular, o acción antiinflamatoria basada en la inhibición de la infiltración de leucocitos (éstos se denominarán en lo sucesivo inhibidores de la adhesión celular e inhibidores de la infiltración celular, respectivamente), tales como el siguiente compuesto:



(véase el Documento de patente 1).

5 Sin embargo, los compuestos representados por la fórmula general (1) según la presente invención se caracterizan por que incluyen una estructura química parcial que tiene piperazina o piperidina en la posición orto de un anillo de benceno unido a un grupo carbocíclico alifático tal como ciclohexilo, por tanto se diferencian en sus estructuras de los inhibidores de la adhesión celular o inhibidores de la infiltración celular anteriormente mencionados.

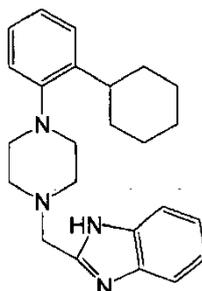
10 El compuesto conocido que comprende una estructura química parcial que tiene piperazina o piperidina en la posición orto de un anillo de benceno unido a un grupo carbocíclico alifático tal como ciclohexilo, como característica estructural química de los compuestos representados por la fórmula general (1) según la presente invención, es el compuesto representado por la siguiente fórmula:



(véase el Documento de patente 2).

15 Sin embargo, la solicitud de patente desvela solo su uso como agente contra la obesidad y el tratamiento de la diabetes basado en la actividad agonista del receptor de melanocortina del compuesto, mientras que ni desvela ni sugiere su uso como agente antiinflamatorio basado en la acción inhibidora de la adhesión o infiltración de leucocitos.

Distinto del compuesto anterior, se conoce el compuesto representado por la siguiente fórmula:



(véase el Documento no de patente 10, compuesto número 45).

Por tanto, la invención es un medicamento que comprende el compuesto que tiene la fórmula general (1) o (100) anteriormente mencionada, la sal del mismo o el hidrato de la anterior.

5 Además, la invención es un inhibidor de la adhesión celular y un inhibidor de la infiltración celular que comprende los compuestos que tienen la fórmula general (1) o (100) anteriormente mencionada, la sal del mismo o el hidrato de la anterior.

Todavía además, la invención es un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades inflamatorias o enfermedades autoinmunitarias, que comprende el compuesto que tiene la fórmula general (1) o (100) anteriormente mencionada, la sal del mismo o el hidrato de la anterior.

10 Particularmente, la invención es un agente terapéutico o profiláctico para enfermedad inflamatoria del intestino (particularmente colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn), síndrome del intestino irritable, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, asma, dermatitis atópica y similares, que comprende el compuesto que tiene la fórmula general (1) o (100) anteriormente mencionada, la sal del mismo o el hidrato de la anterior.

Todavía particularmente, la invención es el uso del compuesto que tiene la fórmula general (1) o (100) anteriormente mencionada, la sal del mismo o el hidrato de la anterior para la fabricación de un medicamento.

15 En las fórmulas (1) y (100) anteriores,

R10 representa cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A1 o cicloalquenilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A1,

20 R20, R21, R22 y R23 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquil C2-7-carbonilo, nitro, amino, mono(alquil C1-6)amino, di(alquil C1-6)amino, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1, alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1, o un grupo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1,

25 R30, R31 y R32 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, carboxilo, alquilo C1-6, alcoxi C1-6 o alcoxi C2-7-carbonilo, o

dos de R30, R31 y R32 se unen juntos para formar oxo (=O) o metileno (-CH₂-) y el otro representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, carboxilo, alquilo C1-6, alcoxi C1-6 o alcoxi C2-7-carbonilo,

30 R40 representa alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo D1, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo E1, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo E1, alquenilo C2-7 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo F1, alquino C2-7 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo F1, alquil C2-7-carbonilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo G1, mono(alquil C1-6)aminocarbonilo, carbonilo heterocíclico de 4 a 8 miembros, alcoxi C2-7-carbonilo o C1-6 alquilsulfonilo,

35 n representa un número entero de 0, 1 o 2,

X1 representa CH o nitrógeno,

40 el Grupo A1 representa un grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi C1-6, fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6 y alquilenilo C2-7, donde alquilenilo C2-7 es permisible solo en el caso de que se forme una unión espiro junto con el cicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido o el cicloalquenilo de 5 a 10 miembros sustituido,

el Grupo B1 representa un grupo que consiste en halógeno, alcoxi C2-7-carbonilo y carboxilo,

el Grupo C1 representa un grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo C1-6 y alcoxi C1-6,

45 el Grupo D1 representa un grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi C1-6, alquiltio C1-6, alquil C1-6-sulfonilo, alquil C1-6-sulfonilo, mono(alquil C1-6)amino, di(alquil C1-6)amino, alquil C2-7-carbonilamino, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo H1, alcoxi C2-7-carbonilo, carboxilo, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, un grupo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros, un grupo de anillo arilo de 6 a 10 miembros, alquil C2-7-carbonilo, un grupo carbonilo de anillo arilo de 6 a 10 miembros, aminocarbonilo, mono(alquil C1-6)aminocarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno, mono(cicloalquilo de 3 a 8 miembros)aminocarbonilo, mono(alcoxi C2-7-alquil)aminocarbonilo, di(alquil C1-6)aminocarbonilo, mono(anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros)aminocarbonilo, carbonilo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-6, y carbonilo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros,

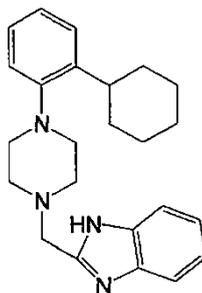
el Grupo E1 representa un grupo que consiste en halógeno, alcoxi C1-6, oxo (=O) y alquilo C1-6,

el Grupo F1 representa un grupo que consiste en halógeno y alcoxi C1-6,

el Grupo G1 representa un grupo que consiste en cicloalquilo de 3 a 8 miembros, y

5 el Grupo H1 representa un grupo que consiste en hidroxilo, haloalquilo C1-6, alquilo C1-6, alcoxi C2-7-alquilo, mono(alquil C1-6)aminocarbonilo, di(alquil C1-6)aminocarbonilo, alcoxi C2-7-carbonilo, carboxilo y cianoalquilo C2-7.

Un compuesto representado por la fórmula



se exceptúa del compuesto representado por la fórmula (1).

10 Como ejemplos del "cicloalquilo" del "cicloalquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A1" para R10 anterior, pueden mencionarse ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo o ciclodecilo, entre los que se prefiere ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y ciclohexilo es particularmente preferido.

15 El "cicloalqueno" del "cicloalqueno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A1" para R10 anterior puede tener múltiples dobles enlaces, y como ejemplos pueden mencionarse ciclopentenilo (1-ciclopentenilo, 2-ciclopentenilo o 3-ciclopentenilo), ciclohexenilo (1-ciclohexenilo, 2-ciclohexenilo o 3-ciclohexenilo), cicloheptenilo (1-cicloheptenilo, 2-cicloheptenilo, 3-cicloheptenilo o 4-cicloheptenilo), ciclooctenilo (1-ciclooctenilo, 2-ciclooctenilo, 3-ciclooctenilo o 4-ciclooctenilo), ciclononenilo (1-ciclononenilo, 2-ciclononenilo, 3-ciclononenilo, 4-ciclononenilo o 5-ciclononenilo) o ciclodecenilo (1-ciclodecenilo, 2-ciclodecenilo, 3-ciclodecenilo, 4-ciclodecenilo o 5-ciclodecenilo), entre los que se prefiere ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo o ciclooctenilo, ciclohexenilo es más preferido, y 1-ciclohexenilo es el más preferido.

Como ejemplos del "halógeno" para R20, R21, R22 y R23 anteriores, pueden mencionarse flúor, cloro, bromo o yodo, entre los que se prefiere bromo, flúor o cloro.

25 El "alquil C2-7-carbonilo" para R20, R21, R22 y R23 anteriores es un grupo carbonilo que tiene el "alquilo C1-6" descrito más adelante unido al mismo, y como ejemplos pueden mencionarse grupos de cadena lineal o cadena ramificada tales como acetilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, s-butilcarbonilo, t-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, 2-metilbutilcarbonilo, neopentilcarbonilo, 1-etilpropilcarbonilo, hexilcarbonilo, isohexilcarbonilo, 4-metilpentilcarbonilo, 3-metilpentilcarbonilo, 2-metilpentilcarbonilo, 1-metilpentilcarbonilo, 3,3-dimetilbutilcarbonilo, 2,2-dimetilbutilcarbonilo, 1,1-dimetilbutilcarbonilo, 1,2-dimetilbutilcarbonilo, 1,3-dimetilbutilcarbonilo, 2,3-dimetilbutilcarbonilo, 1-etilbutilcarbonilo o 2-etilbutilcarbonilo, entre los que se prefieren grupos C2-5, y acetilo o etilcarbonilo es particularmente preferido.

30 Como ejemplos del "mono(alquil C1-6)amino" para R20, R21, R22 y R23 anteriores, pueden mencionarse grupos de cadena lineal o cadena ramificada tales como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, s-butilamino, t-butilamino, pentilamino, isopentilamino, 2-metilbutilamino, neopentilamino, 1-etilpropilamino, hexilamino, isohexilamino, 4-metilpentilamino, 3-metilpentilamino, 2-metilpentilamino, 1-metilpentilamino, 3,3-dimetilbutilamino, 2,2-dimetilbutilamino, 1,1-dimetilbutilamino, 1,2-dimetilbutilamino, 1,3-dimetilbutilamino, 2,3-dimetilbutilamino, 1-etilbutilamino o 2-etilbutilamino, entre los que se prefiere metilamino o etilamino, y metilamino es particularmente preferido.

40 El "di(alquil C1-6)amino" para R20, R21, R22 y R23 anteriores puede ser tanto simétrico como asimétrico, y como ejemplos pueden mencionarse grupos de cadena lineal o cadena ramificada tales como dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, etilpropilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, di(s-butil)amino, di(t-butil)amino, metilpentilamino, dipentilamino, diisopentilamino, di(2-metilbutil)amino, di(neopentil)amino, di(1-etilpropil)amino, dihexilamino, metilisohexilamino, diisohexilamino, di(4-metilpentil)amino, di(3-metilpentil)amino, di(2-metilpentil)amino, di(1-metilpentil)amino, di(3,3-dimetilbutil)amino, di(2,2-dimetilbutil)amino, di(1,1-dimetilbutil)amino, di(1,2-dimetilbutil)amino, di(1,3-dimetilbutil)amino, di(2,3-

dimetilbutil)amino, di(1-etilbutil)amino o di(2-etilbutil)amino, entre los que se prefiere dimetilamino, metiletilamino o dietilamino, y dimetilamino es particularmente preferido.

5 Como ejemplos del "alquilo C1-6" del "alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1" para R20, R21, R22 y R23 anteriores, pueden mencionarse grupos de cadena lineal o cadena ramificada
tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, s-pentilo, t-
pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-
hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-
10 dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-
trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo o 1-etil-2-metilpropilo, entre los que se prefieren grupos C1-4, metilo, etilo o t-
butilo es más preferido, y metilo es el más preferido.

15 Como ejemplos del "alcoxi C1-6" del "alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1" para R20, R21, R22 y R23 anteriores, pueden mencionarse grupos de cadena lineal o cadena ramificada
tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentoxi, isopentoxi, 2-metilbutoxi,
neopentoxi, hexiloxi, 4-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1,1-
15 dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi o 2,3-dimetilbutoxi, entre los que se prefiere metoxi, etoxi, propoxi o
isopropoxi, metoxi o etoxi es más preferido, y metoxi es el más preferido.

20 El "grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros" del "grupo heterocíclico 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1" para R20, R21, R22 y R23 anteriores es un grupo monovalente obtenido
eliminando un hidrógeno de cualquier posición deseada de un "heterociclo de 4 a 8 miembros" como se describe a
continuación.

25 El "heterociclo de 4 a 8 miembros" es un anillo no aromático (tanto completamente saturado como parcialmente insaturado) que tiene 4-8 átomos que forman el anillo y que contiene uno o más heteroátomos entre los átomos que
forman el anillo, y como ejemplos pueden mencionarse un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de azepano, un anillo de azocano, un anillo de tetrahydrofurano, un anillo de tetrahidropirano, un
anillo de tetrahidrotiopirano, un anillo de morfolina, un anillo de tiomorfolina, un anillo de piperazina, un anillo de diazepano, un anillo de tiazolidina, un anillo de isoxazolidina, un anillo de imidazolidina, un anillo de pirazolidina, un
anillo de dioxano, un anillo de 1,3-dioxolano, un anillo de oxatiano, un anillo de ditiano, un anillo de pirano, un anillo de dihidropirano, un anillo de pirrolina, un anillo de pirazolina, un anillo de oxazolina, un anillo de imidazolina o un
30 anillo de tiazolina. "Grupos heterocíclicos de 4 a 8 miembros" preferibles son grupos heterocíclicos de 4 a 8 miembros completamente saturados, grupos heterocíclicos de 4 a 8 miembros completamente saturados derivados
eliminando hidrógeno unido a nitrógeno que constituye el anillo son más preferidos, pirrolidin-1-ilo, azetidín-1-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperidín-1-ilo o morfolin-4-ilo es adicionalmente preferido, y pirrolidin-1-ilo, piperidín-1-ilo o morfolin-
4-ilo es el más preferido.

35 El "grupo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros" del "grupo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1" para R20, R21, R22 y R23 anteriores es un grupo monovalente obtenido
eliminando un hidrógeno de cualquier posición deseada de un "anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros" como se describe a continuación.

40 El "anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros" es un anillo aromático que tiene 5-10 átomos que forman el anillo y que contienen uno o más heteroátomos entre los átomos que forman el anillo (con respecto a anillos condensados, al
menos uno de los anillos es aromático), y como ejemplos pueden mencionarse un anillo de piridina, un anillo de tiofeno, un anillo de furano, un anillo de pirrol, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de tiazol, un anillo
de tiadiazol, un anillo de isotiazol, un anillo de imidazol, un anillo de triazol, un anillo de tetrazol, un anillo de pirazol, un anillo de furazano, un anillo de tiadiazol, un anillo de oxadiazol, un anillo de piridazina, un anillo de pirimidina, un
anillo de pirazina, un anillo de triazina, un anillo de indol, un anillo de isoindol, un anillo de indazol, un anillo de quinolina, un anillo de isoquinolina, un anillo de cinnolina, un anillo de quinazolina, un anillo de quinoxalina, un anillo
45 de naftilidina, un anillo de ftalazina, un anillo de purina, un anillo de pteridina, un anillo de tienofurano, un anillo de imidazotiazol, un anillo de benzofurano, un anillo de benzotiofeno, un anillo de benzoxazol, un anillo de benzotiazol,
un anillo de benzotiadiazol, un anillo de bencimidazol, un anillo de imidazopiridina, un anillo de pirrolopiridina, un anillo de pirrolopirimidina, un anillo de piridopirimidina, un anillo de coumarano, un anillo de cromeno, un anillo de
50 cromano, un anillo de isocromano, un anillo de indolina o un anillo de isoindolina. "Grupos de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros" preferibles son grupos de 5 a 6 miembros, un grupo de anillo isoxazol, un grupo de anillo oxadiazol,
un grupo de anillo tetrazol, un grupo de anillo piridina, un grupo de anillo tiazol o un grupo de anillo tiofeno es más preferido, y un grupo de anillo piridina, un grupo de anillo tiazol, un grupo de anillo tiofeno o un grupo de anillo
tetrazol es particularmente preferido.

55 Como "halógeno" para R30, R31 y R32 anteriores pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere flúor o cloro.

Como ejemplos del "alquilo C1-6" para R30, R31 y R32 anteriores pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefieren grupos C1-4, y metilo es particularmente preferido.

Como ejemplos del "alcoxi C1-6 " para R30, R31 y R32 anteriores pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefieren grupos C1-4, y metoxi es particularmente preferido.

El "alcoxi C2-7-carbonilo" para R30, R31 y R32 anteriores es un grupo carbonilo que tiene el "alcoxi C1-6" anteriormente mencionado unido al mismo, y como ejemplos pueden mencionarse grupos de cadena lineal o cadena ramificada tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, s-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, isopentoxicarbonilo, 2-metilbutoxicarbonilo, neopentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, 4-metilpentoxicarbonilo, 3-metilpentoxicarbonilo, 2-metilpentoxicarbonilo, 3,3-dimetilbutoxicarbonilo, 2,2-dimetilbutoxicarbonilo, 1,1-dimetilbutoxicarbonilo, 1,2-dimetilbutoxicarbonilo, 1,3-dimetilbutoxicarbonilo o 2,3-dimetilbutoxicarbonilo, entre los que se prefiere metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

Como ejemplos del "alquilo C1-10" del "alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo D1" para R40 anterior pueden mencionarse, además del alquilo C1-6 anteriormente mencionado, grupos alquilo C7-C10 de cadena lineal o cadena ramificada tales como heptilo, 3-metilhexilo, octilo, nonilo o decilo, entre los que se prefieren grupos alquilo C1-6, y metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, butilo o pentilo es particularmente preferido.

Como ejemplos del "cicloalquilo de 3 a 8 miembros" del "cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo E1" para R40 anterior, pueden mencionarse ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, entre los que se prefiere ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, y ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo es particularmente preferido.

Como ejemplos del "grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros" del "grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo E1" para R40 anterior, pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere un grupo de anillo de pirrolidina, un grupo de anillo de piperidina, un grupo de anillo de tetrahidrotiopirano o un grupo de anillo de tetrahidropirano.

El "alqueno C2-7" del "alqueno C2-7 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo F1" para R40 anterior es grupos alqueno de cadena lineal o cadena ramificada de 2 a 7 carbonos que pueden contener 1 o 2 dobles enlaces, y como ejemplos pueden mencionarse etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1,6-hexadienilo o 1-heptenilo, entre los que se prefieren grupos C2-5, y 2-propenilo o 2-metil-2-propenilo es particularmente preferido.

El "alquino C2-7" del "alquino C2-7 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo F1" para R40 anterior es grupos alquino de cadena lineal o cadena ramificada de 2 a 7 carbonos que pueden contener 1 o 2 triples enlaces, y como ejemplos pueden mencionarse etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butenilo, 1-pentinilo, 1-hexinilo, 1,6-hexadiinilo o 1-heptinilo, entre los que se prefieren grupos C2-5, y 2-butinilo o 2-proinilo es particularmente preferido.

Como ejemplos del "alquil C2-7-carbonilo" de "alquil C2-7-carbonilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo G1" para R40 anterior, pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefieren grupos C2-5, y acetilo o propilcarbonilo es particularmente preferido.

El "mono(alquil C1-6)aminocarbonilo" para R40 anterior es un grupo carbonilo que tiene el "mono(alquil C1-6)amino" anteriormente mencionado unido al mismo, y como ejemplos pueden mencionarse grupos de cadena lineal o cadena ramificada tales como metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo, isobutilaminocarbonilo, s-butilaminocarbonilo, t-butilaminocarbonilo, pentilaminocarbonilo, isopentilaminocarbonilo, 2-metilbutilaminocarbonilo, neopentilaminocarbonilo, 1-etilpropilaminocarbonilo, hexilaminocarbonilo, isohexilaminocarbonilo, 4-metilpentilaminocarbonilo, 3-metilpentilaminocarbonilo, 2-metilpentilaminocarbonilo, 1-metilpentilaminocarbonilo, 3,3-dimetilbutilaminocarbonilo, 2,2-dimetilbutilaminocarbonilo, 1,1-dimetilbutilaminocarbonilo, 1,2-dimetilbutilaminocarbonilo, 1,3-dimetilbutilaminocarbonilo, 2,3-dimetilbutilaminocarbonilo, 1-etilbutilaminocarbonilo o 2-etilbutilaminocarbonilo, entre los que se prefieren grupos C2-5 (número total de carbonos) y etilaminocarbonilo es particularmente preferido.

El "carbonilo heterocíclico de 4 a 8 miembros" para R40 anterior es un grupo carbonilo que tiene el "grupo heterocíclico 4 a 8 miembros" anteriormente mencionado unido al mismo, entre los que se prefiere piperidin-1-ilcarbonilo o morfolin-4-ilcarbonilo.

Como ejemplos de "alcoxi C2-7-carbonilo" para R40 anterior pueden mencionarse el mismo enumerado anteriormente, entre los que se prefiere metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

El "alquil C1-6-sulfonilo" para R40 anterior es un grupo sulfonilo que tiene el "alquilo C1-6" anteriormente mencionado unido al mismo, como ejemplos pueden mencionarse grupos de cadena lineal o cadena ramificada tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, s-butilsulfonilo, t-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, neopentilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, isohexilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 3,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilbutilsulfonilo, 1,1-dimetilbutilsulfonilo, 1,2-dimetilbutilsulfonilo,

1,3-dimetilbutil sulfonilo, 2,3-dimetilbutil sulfonilo, 1-etilbutil sulfonilo o 2-etilbutil sulfonilo, entre los que se prefiere propilsulfonilo.

Como ejemplos del "halógeno" del Grupo A1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere bromo, flúor o cloro.

- 5 Como ejemplos del "alcoxi C1-6" del Grupo A1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefieren grupos C1-4, y metoxi es particularmente preferido.

Como ejemplos del "alquilo C1-6" del Grupo A1 y Grupo A2 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefieren grupos C1-4, y metilo, etilo, n-butilo o t-butilo es particularmente preferido.

- 10 El "haloalquilo C1-6" del Grupo A1 y Grupo A2 es "alquilo C1-6" anteriormente mencionado que tiene 1 a 6 "halógenos" anteriormente mencionados unidos al mismo, como ejemplos pueden mencionarse grupos alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo o 2-etilbutilo, que tienen flúor o cloro unidos al mismo, entre los que se prefiere alquilo C1-4 que tiene 1 a 3 flúor o cloro unidos al mismo, y trifluorometilo es particularmente preferido.

- 20 Como ejemplos del "alquileo C2-7", donde alquileo C2-7 es permisible solo en el caso de que se forme una unión espiro junto con el cicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido o el cicloalqueno de 5 a 10 miembros sustituido, del Grupo A1 y Grupo A2, pueden mencionarse grupos de cadena lineal o cadena ramificada tales como 1,2-etileno, trimetileno, propileno, etileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno o heptametileno, entre los que se prefiere 1,2-etileno, tetrametileno o pentametileno.

Como ejemplos del "halógeno" del Grupo B1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere flúor o cloro.

Como ejemplos del "alcoxi C2-7-carbonilo" del Grupo B1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

- 25 Como ejemplos del "halógeno" del Grupo C1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere bromo, flúor o cloro.

Como ejemplos del "alquilo C1-6" del Grupo C1 y Grupo C2 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefieren grupos C1-4, y metilo es particularmente preferido.

- 30 Como ejemplos del "alcoxi C1-6" del Grupo C1 y Grupo C2 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefieren grupos C1-4, y metoxi, etoxi o isopropoxi es particularmente preferido.

Como ejemplos del "halógeno" del Grupo D1 y Grupo D2 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere flúor o cloro.

Como ejemplos del "alcoxi C1-6" del Grupo D1 y Grupo D2 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefieren grupos C1-4, y metoxi o etoxi es particularmente preferido.

- 35 El "alquiltio C1-6" del Grupo D1 es un grupo tio que tiene el "alquilo C1-6" anteriormente mencionado unido al mismo, y como ejemplos pueden mencionarse grupos de cadena lineal o cadena ramificada tales como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, s-butiltio, t-butiltio, pentiltio, isopentiltio, 2-metilbutiltio, neopentiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, isohexiltio, 4-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 1-metilpentiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio o 2-etilbutiltio, entre los que se prefieren grupos C1-4 y metiltio o etiltio es particularmente preferido.

- 40 Como ejemplos del "alquil C1-6-sulfonilo" del Grupo D1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefieren grupos C1-4, y metilsulfonilo o etilsulfonilo es particularmente preferido.

- 45 El "alquil C-6-sulfino" del Grupo D1 es un grupo sulfino que tiene el "alquilo C1-6" anteriormente mencionado unido al mismo, como ejemplos pueden mencionarse grupos de cadena lineal o cadena ramificada tales como metilsulfino, etilsulfino, propilsulfino, isopropilsulfino, butilsulfino, isobutilsulfino, s-butilsulfino, t-butilsulfino, pentilsulfino, isopentilsulfino, 2-metilbutil sulfino, neopentilsulfino, 1-etilpropilsulfino, hexilsulfino, isohexilsulfino, 4-metilpentilsulfino, 3-metilpentilsulfino, 2-metilpentilsulfino, 1-metilpentilsulfino, 3,3-dimetilbutil sulfino, 2,2-dimetilbutil sulfino, 1,1-dimetilbutil sulfino, 1,2-dimetilbutil sulfino, 1,3-dimetilbutil sulfino, 2,3-dimetilbutil sulfino, 1-etilbutil sulfino o 2-etilbutil sulfino, entre los que se prefieren grupos C1-4, y metilsulfino o etilsulfino es particularmente preferido.

- 50 Como ejemplos del "mono(alquil C1-6)amino" del Grupo D1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere metilamino o etilamino, y metilamino es particularmente preferido.

Como ejemplos del "di(alquil C1-6)amino" del Grupo D1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere dimetilamino, metiletilamino o dietilamino, y dimetilamino es particularmente preferido.

5 El "alquil C2-7-carbonilamino" del Grupo D1 es un grupo amino que tiene el "alquil C2-7-carbonilo" anteriormente mencionado unido al mismo, y como ejemplos pueden mencionarse grupos de cadena lineal o cadena ramificada tales como acetilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, n-butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, s-butilcarbonilamino, t-butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino, isopentilcarbonilamino, 2-
10 metilbutilcarbonilamino, neopentilcarbonilamino, 1-etilpropilcarbonilamino, hexilcarbonilamino, isohexilcarbonilamino, 4-metilpentilcarbonilamino, 3-metilpentilcarbonilamino, 2-metilpentilcarbonilamino, 1-metilpentilcarbonilamino, 3,3-dimetilbutilcarbonilamino, 2,2-dimetilbutilcarbonilamino, 1,1-dimetilbutilcarbonilamino, 1,2-dimetilbutilcarbonilamino, 1,3-dimetilbutilcarbonilamino, 2,3-dimetilbutilcarbonilamino, 1-etilbutilcarbonilamino o 2-etilbutilcarbonilamino, entre los que se prefieren grupos amino que tienen alquil C2-5-carbonilo unido al mismo, y acetilamino o etilcarbonilamino es particularmente preferido.

15 Como ejemplos del "cicloalquilo de 3 a 8 miembros" de "cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo H1" del Grupo D1 y el "cicloalquilo de 3 a 8 miembros" del Grupo D2 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, ciclopropilo o ciclobutilo es más preferido, y ciclopropilo es el más preferido.

Como ejemplos del "alcoxi C2-7-carbonilo" del Grupo D1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

20 Como ejemplos del "grupo heterocíclico 4 a 8 miembros" del Grupo D1 y Grupo D2 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere un grupo de anillo tetrahidropiro o un grupo de anillo tetrahydrofurano, y tetrahidropiran-4-ilo es particularmente preferido.

25 Como ejemplos del "grupo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros" del Grupo D1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere furilo, tienilo, piridilo, pirazilo, pirimidinilo o piridazinilo, y furilo, tienilo o piridilo es particularmente preferido.

El "grupo de anillo arilo de 6 a 10 miembros" del Grupo D1 es grupo de anillo de hidrocarburo aromático de 6 a 10 carbonos (con respecto a anillos condensados, al menos uno de los anillos es aromático), como ejemplos pueden mencionarse fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indenilo, indanilo, azuleno o heptalenilo, entre los que se prefiere fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, y fenilo es particularmente preferido.

30 Como ejemplos del "alquil C2-7-carbonilo" del Grupo D1 y Grupo D2 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefieren grupos C2-5, y acetilo o etilcarbonilo es particularmente preferido.

35 El "grupo carbonilo de anillo arilo de 6 a 10 miembros" del Grupo D1 es un grupo carbonilo que tiene el "grupo de anillo arilo de 6 a 10 miembros" anteriormente mencionado unido al mismo, y como ejemplos pueden mencionarse benzoílo, 1-naftoílo, 2-naftoílo, indenilcarbonilo, indanilcarbonilo, azulenoilcarbonilo o heptalenilcarbonilo, entre los que benzoílo, 1-naftoílo o 2-naftoílo se prefiere, y benzoílo es particularmente preferido.

40 Como ejemplos del "mono(alquil C1-6)aminocarbonilo" de "mono(alquil C1-6)aminocarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno" para el Grupo D1 y el "mono(alquil C1-6)aminocarbonilo" del Grupo D2 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefieren grupos C2-5, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo o butilaminocarbonilo es más preferido, y metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo o isopropilaminocarbonilo es el más preferido.

45 Como ejemplos del "mono(cicloalquilo de 3 a 8 miembros)aminocarbonilo" del Grupo D1 pueden mencionarse ciclopropilaminocarbonilo, ciclobutilaminocarbonilo, ciclopentilaminocarbonilo, ciclohexilaminocarbonilo, cicloheptilaminocarbonilo o ciclooctilaminocarbonilo, entre los que se prefiere ciclopropilaminocarbonilo, ciclobutilaminocarbonilo, ciclopentilaminocarbonilo o ciclohexilaminocarbonilo, y ciclopropilaminocarbonilo es particularmente preferido.

50 El "mono(alcoxi C2-7-alquil)aminocarbonilo" del Grupo D1 es un grupo aminocarbonilo que tiene "alcoxi C2-7-alquilo" unido al mismo, donde "alcoxi C2-7-alquilo" es el "alquilo C1-6" anteriormente mencionado que tiene el "alcoxi C1-6" anteriormente mencionado unido al mismo en el intervalo de C2-7. Como ejemplos de "mono(alcoxi C2-7-alquil)aminocarbonilo" pueden mencionarse metoximetilaminocarbonilo, metoxietilaminocarbonilo, etoxietilaminocarbonilo, metoxipropilaminocarbonilo o propoxietilaminocarbonilo, entre los que se prefiere metoxietilaminocarbonilo.

55 El "di(alquil C1-6)aminocarbonilo" del Grupo D1 y Grupo D2 es un grupo carbonilo que tiene el "di(alquil C1-6)amino" anteriormente mencionado unido al mismo, y como ejemplos pueden mencionarse grupos de cadena lineal o cadena ramificada tales como dimetilaminocarbonilo, metiletilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, metilpropilaminocarbonilo, etilpropilaminocarbonilo, dipropilaminocarbonilo, diisopropilaminocarbonilo, dibutilaminocarbonilo, diisobutilaminocarbonilo, di(s-butil)aminocarbonilo, di(t-butil)aminocarbonilo, metilpentilaminocarbonilo,

- dipentilaminocarbonilo, diisopentilaminocarbonilo, di(2-metilbutil)aminocarbonilo, di(neopentil)aminocarbonilo, di(1-etilpropil)aminocarbonilo, dihexilaminocarbonilo, metilisohehexilaminocarbonilo, diisohexilaminocarbonilo, di(4-metilpentil)aminocarbonilo, di(3-metilpentil)aminocarbonilo, di(2-metilpentil)aminocarbonilo, di(1-metilpentil)aminocarbonilo, di(3,3-dimetilbutil)aminocarbonilo, di(2,2-dimetilbutil)aminocarbonilo, di(1,1-dimetilbutil)aminocarbonilo, di(1,2-dimetilbutil)aminocarbonilo, di(1,3-dimetilbutil)aminocarbonilo, di(2,3-dimetilbutil)aminocarbonilo, di(1-etilbutil)aminocarbonilo o di(2-etilbutil)aminocarbonilo, entre los que se prefiere dimetilaminocarbonilo, metiletilaminocarbonilo o dietilaminocarbonilo, y dimetilaminocarbonilo es particularmente preferido.
- El "mono(anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros)aminocarbonilo" del Grupo D1 es un grupo obtenido sustituyendo un hidrógeno de aminocarbonilo (carbamoilo) con el grupo "anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros" anteriormente mencionado, donde como ejemplos del "anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros" pueden mencionarse un anillo de piridina, un anillo de tiofeno, un anillo de furano, un anillo de pirrol, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de tiazol, un anillo de tiadiazol, un anillo de isotiazol, un anillo de imidazol, un anillo de triazol, un anillo de tetrazol, un anillo de pirazol, un anillo de furazano, un anillo de tiadiazol, un anillo de oxadiazol, un anillo de piridazina, un anillo de pirimidina, un anillo de pirazina, un anillo de triazina, un anillo de indol, un anillo de isoindol, un anillo de indazol, un anillo de quinolina, un anillo de isoquinolina, un anillo de cinnolina, un anillo de quinazolina, un anillo de quinoxalina, un anillo de naftilidina, un anillo de ftalazina, un anillo de purina, un anillo de pteridina, un anillo de tienofurano, un anillo de imidazotiazol, un anillo de benzofurano, un anillo de benzotiofeno, un anillo de benzoxazol, un anillo de benzotiazol, un anillo de benzotiadiazol, un anillo de bencimidazol, un anillo de imidazopiridina, un anillo de pirrolopiridina, un anillo de pirrolopirimidina, un anillo de piridopirimidina, un anillo de coumarano, un anillo de cromeno, un anillo de cromamo, un anillo de isocromano, un anillo de indolina o un anillo de isoindolina. El mono(anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros)aminocarbonilo preferibles es piridin-2-ilaminocarbonilo.
- Como ejemplos del "carbonilo heterocíclico de 4 a 8 miembros" de "carbonilo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-6" para el Grupo D1 y "carbonilo heterocíclico de 4 a 8 miembros" del Grupo D2 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere pirrolidin-1-ilcarbonilo, azepan-1-ilcarbonilo, azocan-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo o morfolin-4-ilcarbonilo, y pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo o morfolin-4-ilcarbonilo es particularmente preferido.
- El "carbonilo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros" del Grupo D1 es un grupo carbonilo que tiene el "grupo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros" anteriormente mencionado unido al mismo.
- El "grupo de anillo heteroarilo de 5 miembros" del Grupo D2 es un grupo, el número de átomos que constituye el anillo es 5 en el "grupo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros" anteriormente mencionado, como ejemplos pueden mencionarse tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirazolilo, furazanilo o oxadiazolilo, entre los que se prefiere tienilo o furilo.
- Como ejemplos del "halógeno" del Grupo E1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere bromo, flúor o cloro.
- Como ejemplos del "alcoxi C1-6" del Grupo E1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefieren grupos C1-4, y metoxi es particularmente preferido.
- Como ejemplos del "alquilo C1-6" del Grupo E1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefieren grupos C1-4, y metilo es particularmente preferido.
- Como ejemplos del "halógeno" del Grupo F1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere flúor o cloro.
- Como ejemplos del "alcoxi C1-6" del Grupo F1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefieren grupos C1-4, y metoxi es particularmente preferido.
- Como ejemplos del "cicloalquilo de 3 a 8 miembros" del Grupo G1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere ciclohexilo o ciclopropilo.
- Como ejemplos del "haloalquilo C1-6" del Grupo H1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que clorometilo o fluorometilo es particularmente preferido.
- Como ejemplos del "alquilo C1-6" del Grupo H1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefieren grupos C1-4, y metilo es particularmente preferido.
- Como ejemplos del "alcoxi C2-7-alquilo" del Grupo H1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que metoximetilo se prefiere.
- Como ejemplos del "mono(alquil C1-6)aminocarbonilo" del Grupo H1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere metilaminocarbonilo.

Como ejemplos del "di(alquil C1-6)aminocarbonilo" del Grupo H1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere dimetilaminocarbonilo o dietilaminocarbonilo, y dimetilaminocarbonilo es particularmente preferido.

5 Como ejemplos del "alcoxi C2-7-carbonilo" de Grupo H1 pueden mencionarse los mismos enumerados anteriormente, entre los que se prefiere metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

10 El "cianoalquilo C2-7" de H1 es un "alquilo C1-6" anteriormente mencionado que tiene grupo ciano unido al mismo, como ejemplos pueden mencionarse grupos alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo o 2-etilbutilo que tiene grupo ciano unido al mismo, entre los que se prefiere alquilo C1-4 que tiene grupo ciano unido al mismo, y cianometilo es particularmente preferido.

15 El término "opcionalmente sustituido con un sustituyente", como se usa en el presente documento, tiene el mismo significado que "opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes de 1 o 2 o más tipos en cualquier combinación deseada en posiciones sustituibles", mientras que el número y tipo de sustituyentes no está particularmente limitado.

20 Varias de las fórmulas estructurales para los compuestos en toda la presente memoria descriptiva representan solo una forma isomérica por comodidad, pero la invención engloba todos y cada uno de los isómeros geométricos, además de los isómeros ópticos basados en carbonos asimétricos, estereoisómeros y tautómeros, y mezclas de aquellos isómeros, que están implicados por las estructuras de los compuestos, sin estar limitado a ninguna de las fórmulas mostradas por comodidad. Los compuestos de la invención, por tanto, incluyen todos aquellos que tienen carbonos asimétricos en su interior y que existen en forma ópticamente activa o racémica, sin restricciones particulares a la invención. Tampoco hay restricciones cuando las formas cristalinas polimórficas de los mismos existan, y los compuestos pueden estar en una forma cristalina o una mezcla de diferentes formas cristalinas, mientras que también están incluidos los anhídridos e hidratos de los compuestos de la invención. También están englobados dentro del alcance de la invención los metabolitos de los compuestos (1) y (100) de la invención, producidos por descomposición de los compuestos *in vivo*. Además, la invención engloba adicionalmente compuestos que son metabolizados *in vivo* por oxidación, reducción, hidrólisis, conjugación o similares para producir los compuestos (1) y (100) de la invención (es decir, "profármacos").

30 El término "sal", como se usa en el presente documento, no está particularmente limitado, mientras que una sal se forme con un compuesto de la invención, y la sal sea farmacológicamente aceptable, y como ejemplos pueden mencionarse sales de ácidos inorgánicos, sales de ácidos orgánicos, sales de bases inorgánicas, sales de bases orgánicas, y sales de aminoácidos ácidos o básicos.

35 Como ejemplos preferidos de sales de ácidos inorgánicos pueden mencionarse clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato y fosfato, y como ejemplos preferidos de sales de ácidos orgánicos pueden mencionarse acetato, succinato, fumarato, maleato, tartarato, citrato, lactato, estearato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato.

40 Como ejemplos preferidos de sales de bases inorgánicas pueden mencionarse sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio, y sales de aluminio o de amonio, y como ejemplos preferidos de sales de bases orgánicas pueden mencionarse sales de dietilamina, sales de dietanolamina, sales de meglumina y sales de *N,N'*-dibenciletilendiamina.

Como ejemplos preferidos de sales de aminoácidos ácidos pueden mencionarse aspartato y glutamato, y como ejemplos preferidos de sales de aminoácidos básicos pueden mencionarse sales de arginina, sales de lisina y sales de ornitina.

Compuestos preferidos según la invención incluyen los siguientes compuestos.

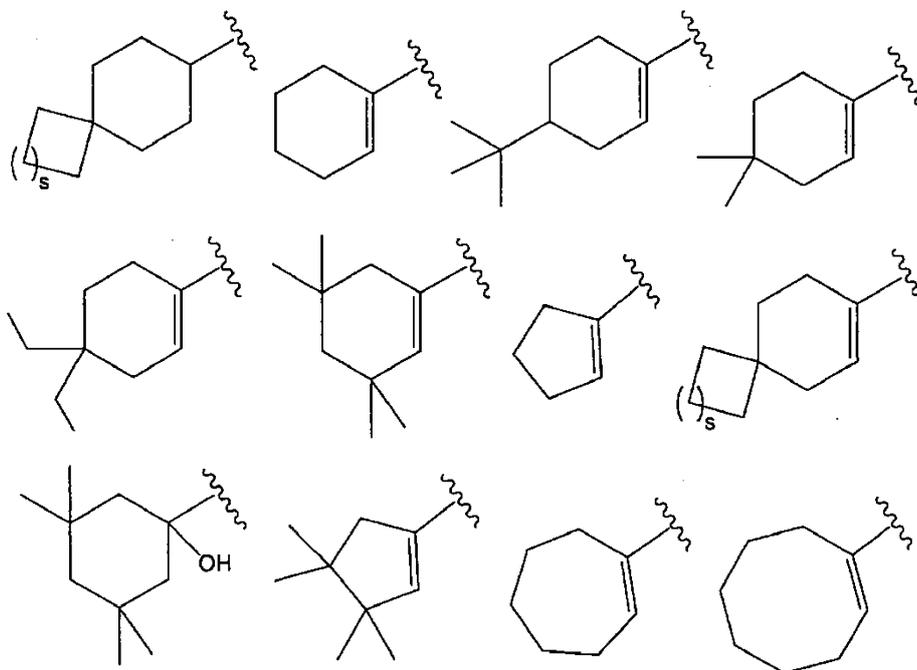
45 (2) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A2, o cicloalquenilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A2,

50 en el que el Grupo A2 consiste en hidroxilo, fenilo, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6 y alquilenilo C2-7, donde alquilenilo C2-7 es permisible solo en el caso de que se forme una unión espiro junto con el cicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido o el cicloalquenilo de 5 a 10 miembros sustituido.

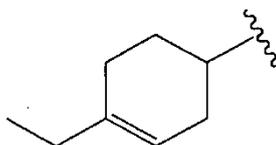
55 (3) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con hidroxilo, fenilo, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno o pentametileno, o cicloalquenilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con hidroxilo, fenilo, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno o pentametileno, donde 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno o pentametileno es permisible solo en el caso de que se forme una unión espiro junto con el cicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido o el cicloalquenilo de 5 a 10 miembros sustituido.

(4) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa ciclohexilo, 4-t-butilciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 4,4-dietilciclohexilo, 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo, 3,5-dimetilciclohexilo, 4-fenilciclohexilo, 4-trifluorometilciclohexilo, 4-n-butilciclohexilo, ciclopentilo, 3,3,4,4-tetrametilciclopentilo, cicloheptilo, ciclooctilo o un grupo representado por la fórmula:

5



o



10 en las que s representa un número entero de 0, 1, 2 o 3.

(4-1) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa ciclohexilo.

(4-2) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa 4-t-butilciclohexilo.

15 (4-3) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa 4,4-dimetilciclohexilo.

(4-4) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa 4,4-dietilciclohexilo.

(4-5) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo.

20 (4-6) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa 3,5-dimetilciclohexilo.

(4-7) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa 4-fenilciclohexilo.

(4-8) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa 4-trifluorometilciclohexilo.

25 (4-9) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa 4-n-butilciclohexilo.

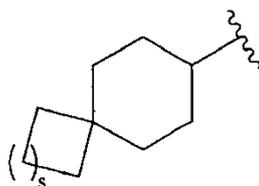
(4-10) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa ciclopentilo.

(4-11) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa 3,3,4,4-tetrametilciclopentilo.

(4-12) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa cicloheptilo.

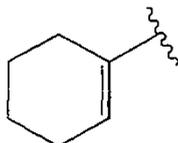
(4-13) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa ciclooctilo.

5 (4-14) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa un grupo representado por la siguiente fórmula:

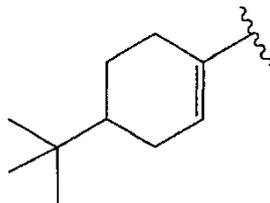


en la que s representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;

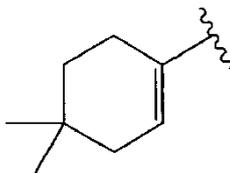
10 (4-15) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa un grupo representado por la siguiente fórmula:



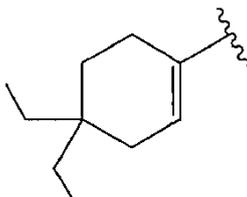
(4-16) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa un grupo representado por la siguiente fórmula:



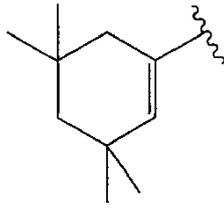
15 (4-17) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa un grupo representado por la siguiente fórmula:



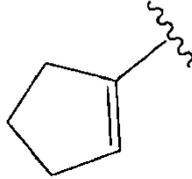
(4-18) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa un grupo representado por la siguiente fórmula:



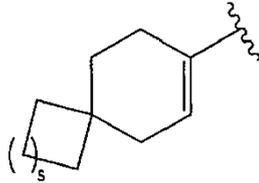
20 (4-19) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa un grupo representado por la siguiente fórmula:



(4-20) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa un grupo representado por la siguiente fórmula:

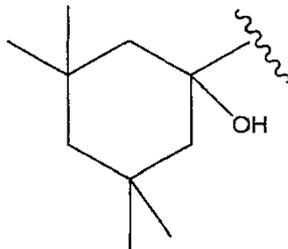


5 (4-21) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa un grupo representado por la siguiente fórmula:

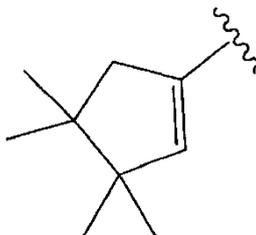


en la que s representa un número entero de 0, 1, 2 o 3.

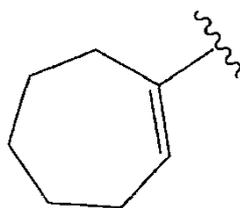
10 (4-22) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa un grupo representado por la siguiente fórmula:



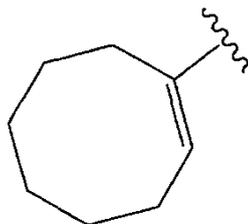
(4-23) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa un grupo representado por la siguiente fórmula:



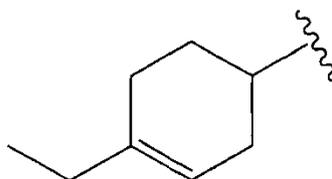
15 (4-24) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa un grupo representado por la siguiente fórmula:



(4-25) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa un grupo representado por la siguiente fórmula:



5 (4-26) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa un grupo representado por la siguiente fórmula:



10 (5) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R20, R21, R22 y R23 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquil C2-7-carbonilo, nitro, amino, mono(alquil C1-6)amino, di(alquil C1-6)amino, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1, alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1 o un grupo de anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1.

15 (6) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R20, R21, R22 y R23 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, acetilo, nitro, amino, monometilamino, monoetilamino, dimetilamino, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1, alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1, donde el grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros se deriva eliminando el hidrógeno unido al nitrógeno de un heterociclo de 4 a 8 miembros, o un grupo de anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2,

en el que el Grupo C2 consiste en alcoxi C1-6 y alquilo C1-6.

25 (7) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R20, R21, R22 y R23 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, halógeno, ciano, acetilo, monometilamino, monoetilamino, dimetilamino, metilo, metoxi, etoxi, morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2, piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2, pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2, azetidín-1-ilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo.

30 (8) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que al menos dos de R20, R21, R22 y R23 son hidrógeno, y los grupos restantes, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, halógeno, ciano, acetilo, monometilamino, monoetilamino, dimetilamino, metilo, metoxi, etoxi, morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2, piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2, pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2, azetidín-1-ilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo.

35 (9) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que tres de R20, R21, R22 y R23 son hidrógeno, y el grupo restante es hidrógeno, flúor, ciano, dimetilamino, metilo, metoxi, morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C3, piperidin-1-ilo opcionalmente

sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C3 o pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C3,

en el que el Grupo C3 consiste en metoxi, etoxi y metilo.

- 5 (9-1) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que al menos tres de R20, R21, R22 y R23 representan hidrógeno, y el grupo restante representa flúor.
- (9-2) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que al menos tres de R20, R21, R22 y R23 representan hidrógeno, y el grupo restante representa ciano.
- (9-3) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que al menos tres de R20, R21, R22 y R23 representan hidrógeno, y el grupo restante representa dimetilamino.
- 10 (9-4) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que al menos tres de R20, R21, R22 y R23 representan hidrógeno, y el grupo restante representa metilo.
- (9-5) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que al menos tres de R20, R21, R22 y R23 representan hidrógeno, y el grupo restante representa metoxi.
- 15 (9-6) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que al menos tres de R20, R21, R22 y R23 representan hidrógeno, y el grupo restante representa morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2.
- (9-7) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que al menos tres de R20, R21, R22 y R23 representan hidrógeno, y el grupo restante representa piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2.
- 20 (9-8) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que al menos tres de R20, R21, R22 y R23 representan hidrógeno, y el grupo restante representa pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2.
- (9-9) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que todos de R20, R21, R22 y R23 representan hidrógeno.
- 25 (10) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R30, R31 y R32 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno o alquilo C1-6, o R30 y R31 se unen juntos para formar oxo (=O) y R32 representa hidrógeno o alquilo C1-6.
- (11) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R30, R31 y R32 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno o metilo, o R30 y R31 se unen juntos para formar oxo (=O) y R32 representa hidrógeno o metilo.
- 30 (12) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que todos de R30, R31 y R32 representan hidrógeno.
- (13) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo D1, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo E1, alqueno C2-7, alquino C2-7 o alquil C2-7-carbonilo.
- 35 (14) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo D2,
- 40 en el que el Grupo D2 consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi C1-6, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, mono(alquil C1-6)aminocarbonilo, di(alquil C1-6)aminocarbonilo, alquil C2-7-carbonilo, un grupo de anillo heteroarilo de 5 miembros, carbonilo heterocíclico de 4 a 8 miembros o fenilo.
- (15) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, etilcarbonilmetilo, metoxietilo, etoxietilo, ciclopropilmetilo o tetrahidropiran-4-ilmetilo.
- 45 (15-1) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa n-propilo.
- (15-2) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa n-butilo.
- (15-3) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa n-pentilo.
- (15-4) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa isobutilo.

(15-5) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa etilcarbonilmetilo.

(15-6) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa metoxietilo.

(15-7) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa etoxietilo.

5 (15-8) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa ciclopropilmetilo.

(15-9) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa tetrahidropiran-4-ilmetilo;

(16) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que n representa un número entero de 1.

10 (17) el compuesto, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que X1 representa nitrógeno (solo en el caso del compuesto representado por la fórmula (1)).

También es preferible un compuesto, una sal del mismo o un hidrato de la anterior, que se obtiene por cualquier combinación de:

R10 seleccionado de (2) a (4) y (4-1) a (4-26) anteriores,

15 R20, R21, R22 y R23 seleccionados de (5) a (9) y (9-1) a (9-9) anteriores,

R30, R31 y R32 seleccionados de (10) a (12) anteriores,

R40 seleccionado de (14) a (15) y (15-1) a (15-9) anteriores,

n seleccionado de (16) anterior, y

X1 seleccionado de (17) anterior.

20 Como compuestos preferidos de la invención pueden mencionarse

1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metoxifenil]-4-pentilpiperazina,

1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina,

1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina,

1-cyciopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina,

25 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}-N-etilacetamida,

cis-4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzonitrilo,

trans-4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzonitrilo,

1-butil-4-(2-ciclohexilfenil)piperazina,

1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazina,

30 1-{4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona,

4-[3-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]morfolina,

1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-(2-metoxietil)piperazina,

1-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-ciclopropilmetilpiperazina,

1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina,

35 4-[4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina,

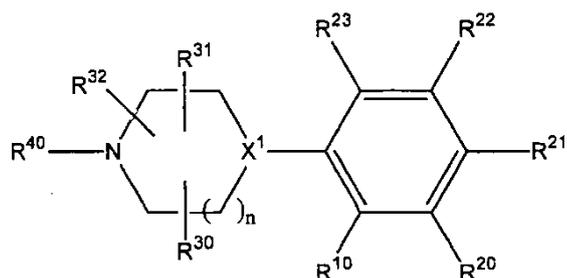
1-{4-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-morfolin-4-ilfenil]piperazin-1-il}butan-2-ona,

1-propil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina,

1-butil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina,

1-butil-4-[2-(3,5-dimetilciclohexil)fenil]piperazina,

- 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina,
 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina,
 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina,
 1-[4-(4-etoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina,
 5 cis-4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-2,6-dimetilmorfolina,
 4-{4-(4-pentilpiperazin-1-il)-3-espiro[2.5]oct-6-ilfenil}morfolina,
 1-[3-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-propilpiperazina,
 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 1-butil-4-{2-(3,3,4,4-tetrametilciclopentil)fenil}piperazina,
 10 1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina,
 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina,
 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina,
 1-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona,
 1-(2-metoxietil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina,
 15 1-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona,
 1-(2-metoxietil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina,
 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-5-(4,4-dietilciclohexil)-2-metoxifenil]-morfolina,
 1-butil-4-(2-spiro[4,5]dec-8-ilfenil)piperazina,
 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]-4-isobutilpiperazina,
 20 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina,
 4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-isobutilpiperazin-1-il)fenil]morfolina,
 {4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}acetonitrilo,
 1-(2-etoxietil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina,
 (R)-1-butil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)fenil]piperazina,
 25 1-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina,
 1-[4-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina,
 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina,
 1-isobutil-4-[2-(3,3,4,4-tetrametilciclopent-1-enil)fenil]piperazina, y
 1-[2-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)fenil]-3,3,5,5-tetrametilciclohexanol.
- 30 Además de los compuestos anteriores, los siguientes compuestos también son compuestos preferidos. Las definiciones de los términos en los siguientes compuestos son similares a aquellas definidas anteriormente.
- <101> Un compuesto representado por la siguiente fórmula general, una sal del mismo o un hidrato de la anterior.



en la que R10 representa ciclohexilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A1' o ciclohexenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A1',

5 R20, R21, R22 y R23 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino, mono(alquil C1-6)amino, di(alquil C1-6)amino, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1', alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1', un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1' o un grupo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1',

10 R30, R31 y R32 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, carboxilo, alquilo C1-6, alcoxi C1-6 o alcoxi C2-7-carbonilo, o

dos de R30, R31 y R32 se unen juntos para formar oxo (=O),

R40 representa alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo D1' o cicloalquilo de 3 a 8 miembros,

15 n representa un número entero de 1 o 2, y

X1 representa CH o nitrógeno,

en el que el Grupo A1' consiste en halógeno, alquilo C1-6 y alquileo C2-7, donde alquileo C2-7 es permisible solo en el caso de que se forme una unión espiro junto con ciclohexilo o ciclohexenilo,

Grupo B1' consiste en halógeno,

20 Grupo C1' consiste en ciano, halógeno, alquilo C1-6 y alcoxi C1-6, y

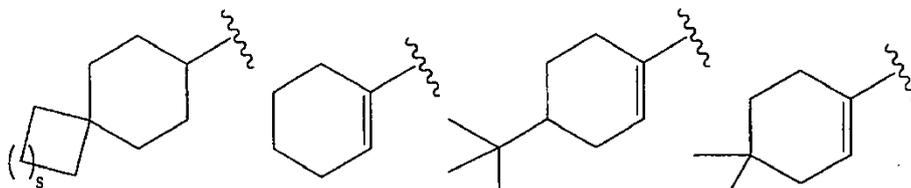
Grupo D1' consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi C1-6, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, un grupo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros, alquil C2-7-carbonilo, mono(alquil C1-6)aminocarbonilo, di(alquil C1-6)aminocarbonilo, carbonilo heterocíclico de 4 a 8 miembros y carbonilo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros.

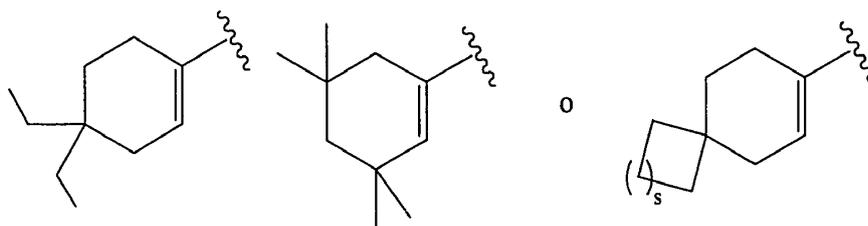
25 <102> El compuesto según <101>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa ciclohexilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A2', o ciclohexenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A2', en el que el Grupo A2' consiste en alquilo C1-6 y alquileo C2-7, donde alquileo C2-7 es permisible solo en el caso de que se forme una unión espiro junto con ciclohexilo o ciclohexenilo.

30 <103> El compuesto según <101>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa ciclohexilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-6, 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno o pentametileno, o ciclohexenilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-6, 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno o pentametileno,

donde 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno o pentametileno es permisible solo en el caso de que se forme una unión espiro junto con ciclohexilo o ciclohexenilo.

35 <104> El compuesto según <101>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa ciclohexilo, 4-(t-butil)ciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 4,4-dietilciclohexilo, 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo, o un grupo representado por la fórmula:





en la que s representa un número entero de 0-3.

<105> El compuesto según uno cualquiera de <101> a <104>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R20, R21, R22 y R23 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, halógeno, ciano, amino, mono(alquil C1-6)amino, di(alquil C1-6)amino, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con flúor, alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con flúor, o un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2', en el que el Grupo C2' consiste en alcoxi C1-6 y alquilo C1-6.

<106> El compuesto según uno cualquiera de <101> a <104>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R20, R21, R22 y R23 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, halógeno, ciano, amino, monometilamino, dimetilamino, metilo, metoxi, morfolino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2' o piperidino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2', en el que el Grupo C2' consiste en alcoxi C1-6 y alquilo C1-6.

<107> El compuesto según uno cualquiera de <101> a <104>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que al menos tres de R20, R21, R22 y R23 son hidrógeno, y el grupo restante es hidrógeno, halógeno, metoxi o ciano.

<108> El compuesto según uno cualquiera de <101> a <107>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R30, R31 y R32 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno o alquilo C1-6, o R30 y R31 se unen juntos para formar oxo (=O) y R32 representa hidrógeno o alquilo C1-6.

<109> El compuesto según uno cualquiera de <101> a <107>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R30, R31 y R32 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno o metilo, o R30 y R31 se unen juntos para formar oxo (=O) y R32 representa hidrógeno o metilo.

<110> El compuesto según uno cualquiera de <101> a <107>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que todos de R30, R31 y R32 representan hidrógeno.

<111> El compuesto según uno cualquiera de <101> a <110>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo D2', en el que el Grupo D2' consiste en alcoxi C1-6, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, ciano, mono(alquil C1-6)aminocarbonilo, alquil C2-7-carbonilo y carbonilo heterocíclico de 4 a 8 miembros.

<112> El compuesto según uno cualquiera de <101> a <110>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo D3', en el que el Grupo D3' consiste en metoxi, etoxi, ciclopropilo, ciano, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, etilcarbonilo, piperidinocarbonilo y 4-tetrahidropirranilo.

<113> El compuesto según uno cualquiera de <101> a <110>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa n-propilo, n-butilo, n-pentilo, etilcarbonilmetilo, metoxietilo, etoxietilo, ciclopropilmetilo o 4-tetrahidropirranilmetilo.

<114> El compuesto según uno cualquiera de <101> a <113>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que n representa un número entero de 1.

<115> El compuesto según uno cualquiera de <101> a <114>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que X1 representa nitrógeno.

<117> Un medicamento que comprende el compuesto según <101>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior.

<118> Un inhibidor de la adhesión celular o inhibidor de la infiltración celular que comprende el compuesto según <101>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior.

<119> Un agente terapéutico o profiláctico para enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, asma o dermatitis atópica, que comprende el compuesto según <101>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior.

<120> Un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad inflamatoria del intestino, que comprende el compuesto según <101>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior.

<121> Un agente terapéutico o profiláctico para colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, que comprende el compuesto según <101>, la sal del mismo o el hidrato de la anterior.

- 5 Los compuestos de la invención tienen excelente acción inhibidora de la adhesión celular o acción inhibidora de la infiltración celular, y son, por tanto, útiles como agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias, particularmente como agentes terapéuticos o profilácticos para diversas enfermedades asociadas a la adhesión y la infiltración de leucocitos, tales como enfermedad inflamatoria del intestino (particularmente colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn), síndrome del intestino irritable, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, asma y dermatitis atópica.
- 10

Mejor modo para llevar a cabo la invención

Los compuestos (1) y (100) de la invención pueden producirse por los métodos descritos más adelante. Sin embargo, debe entenderse que los métodos de producción para los compuestos de la invención no se limitan a aquellos descritos más adelante.

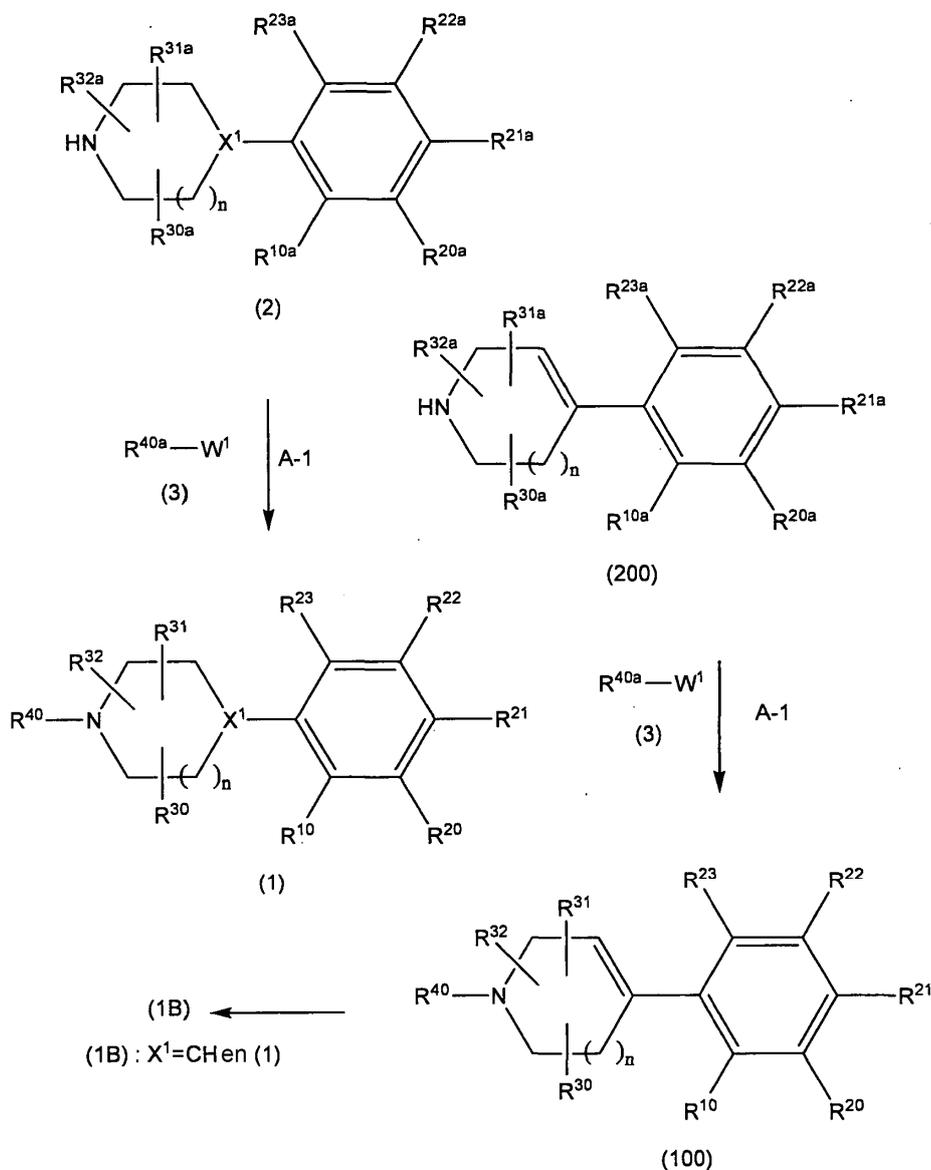
- 15 El compuesto (1) según la invención puede producirse por los siguientes Método A, Método B, Método C, Método D, Método E, Método N, Método P o Método V.

El compuesto (1A), el compuesto (1) según la invención en el que X1 es nitrógeno, puede producirse por los siguientes Método F, Método G, Método H, Método K, Método M, Método Q o Método R.

- 20 El compuesto (1B), el compuesto (1) según la invención en el que X1 es un grupo de fórmula CH, y el Compuesto (100) de la invención pueden producirse por los siguientes Método A, Método B, Método C, Método D, Método E, Método K, Método M, Método S, Método T o Método U.

Cada uno de estos métodos se explicará ahora en detalle.

(Método A)



El Método A es un método de producción del compuesto (1) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (2) con un agente alquilante (3), agente carbonilante (3) o agente sulfonilante (3) en un disolvente inerte, en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un aditivo, y opcionalmente eliminando cualquier grupo protector en el compuesto resultante, o un método de producción del compuesto (100) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (200) de una manera similar.

En este esquema, R₁₀, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₄₀, X₁ y n tienen las mismas definiciones que antes, R_{10a}, R_{20a}, R_{21a}, R_{22a}, R_{23a}, R_{30a}, R_{31a}, R_{32a} y R_{40a} tienen las mismas definiciones que los grupos R₁₀, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₃₀, R₃₁, R₃₂ y R₄₀ correspondientes, o son los grupos R₁₀, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₃₀, R₃₁, R₃₂ y R₄₀ correspondientes con los sustituyentes respectivos en los grupos protegidos, y W₁ representa un grupo saliente que es cloro, bromo o yodo, alquilsulfoniloxi tal como metanosulfoniloxi o etanosulfoniloxi, haloalcanosulfoniloxi tal como trifluorometanosulfoniloxi o nonafluorobutanosulfoniloxi, o arilsulfoniloxi tal como bencenosulfoniloxi o toluenosulfoniloxi, entre los que se prefiere cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi, *p*-toluenosulfoniloxi, nonafluorobutanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi.

(Alquilación)

No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y *N*-metilpirrolidona, nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno y xileno, éteres tales como éter dietílico, éter

diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol o sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo, además de mezclas de estos disolventes, entre los que se prefiere dimetilformamida, acetonitrilo, tolueno o tetrahydrofurano.

- 5 No hay restricciones particulares a la base usada, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse bases orgánicas tales como trietilamina y piridina o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato sódico, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de cesio, entre los que se prefiere carbonato de potasio o trietilamina.

Se usa yoduro de sodio o yoduro de potasio como aditivo para acelerar la reacción si fuera necesario.

- 10 La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -30 °C y 180 °C, y está preferentemente entre 0 °C y 120 °C.

El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,5 a 100 horas, y es preferentemente 0,5 a 24 horas.

(Carbonilación o sulfonilación)

- 15 No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y *N*-metilpirrolidona, bases orgánicas tales como piridina, o agua, además de mezclas de estos disolventes, entre los que se prefieren diclorometano, tetrahydrofurano, dioxano, dimetilformamida, piridina o agua, o mezclas de los mismos.

- 20 No hay restricciones particulares a la base usada, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse bases orgánicas tales como trietilamina y piridina o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato sódico, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de cesio y hidróxido sódico, entre los que se prefiere carbonato de potasio o trietilamina.

Se usa 4-dimetilaminopiridina como aditivo para acelerar la reacción si fuera necesario.

La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -70 °C y 120 °C, y está preferentemente entre -70 °C y 60 °C.

- 30 El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,5 a 48 horas, y es preferentemente 0,5 a 12 horas.

Los compuestos (1) y (100) de la invención pueden aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.

- 35 Cuando R10 de los compuestos (1) y (100) resultantes es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a hidrogenación para dar compuestos (1) o (1B) (el compuesto (1) en el que X1 es CH) de la invención en los que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.

Cuando R10 del compuesto (100) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a hidrogenación para dar el compuesto (1B) (el compuesto (1) en el que X1 es CH) de la invención.

La hidrogenación puede llevarse a cabo del siguiente modo.

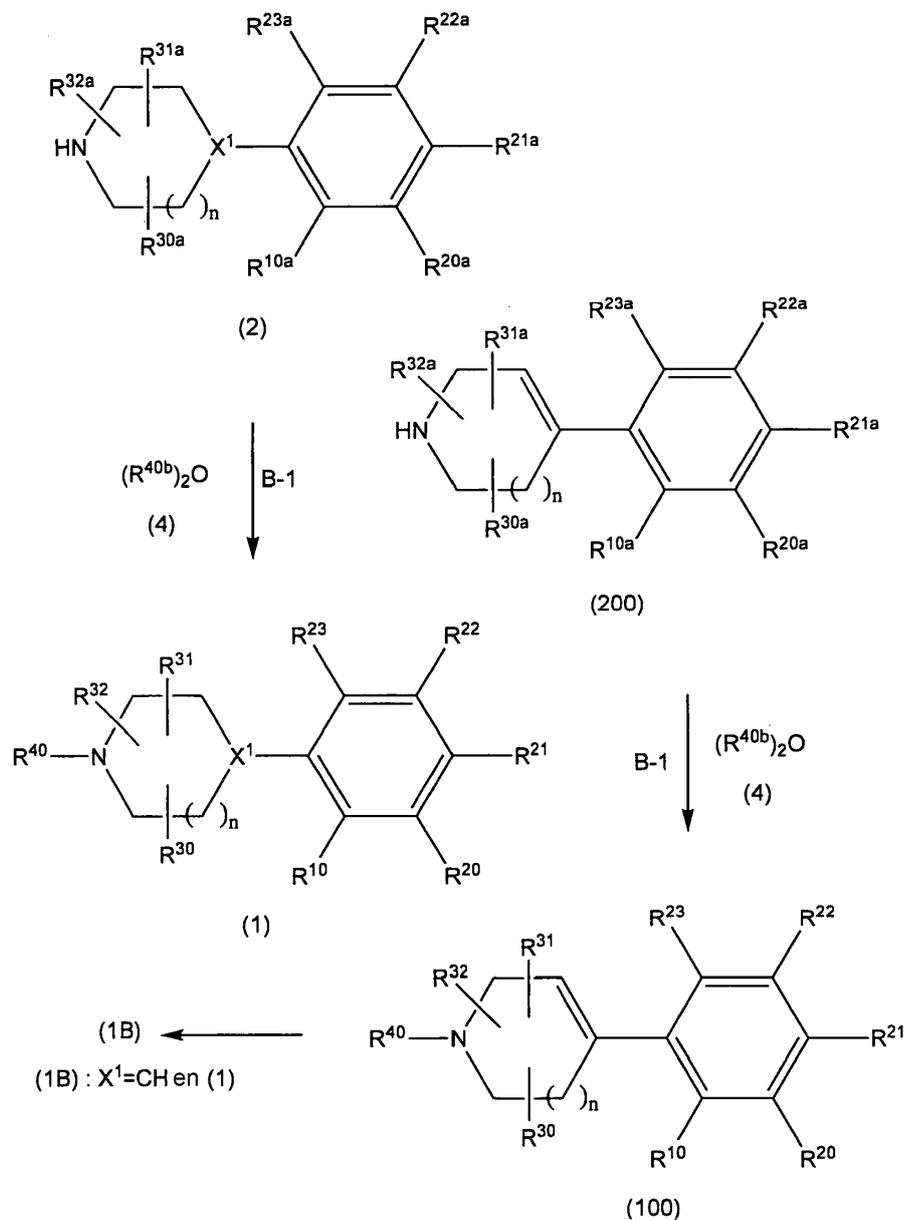
- 40 Específicamente, la reacción de hidrogenación puede llevarse a cabo usando un catalizador metálico en un disolvente inerte, bajo una atmósfera de hidrógeno o en presencia de reactivo donante de hidrógeno, en presencia o en ausencia de un ácido.

- 45 No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse agua, alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo, amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y *N*-metilpirrolidona, hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína y éter de petróleo o ácidos orgánicos tales como ácido acético, o mezclas de estos disolventes, entre los que se prefiere metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahydrofurano, un disolvente mixto de metanol y tetrahydrofurano, o un disolvente mixto de etanol y tetrahydrofurano.

50

- 5 No hay restricciones particulares al catalizador metálico usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse catalizadores de metales raros heterogéneos tales como paladio, hidróxido de paladio, platino, óxido de platino, rodio, rutenio y níquel (preferentemente soportado sobre un soporte tal como carbono activo, alúmina, sílice o zeolita) y catalizadores de complejos metálicos homogéneos tales como clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) (complejo de Wilkinson), entre los que se prefieren catalizadores de metales raros heterogéneos (especialmente 5 al 10 % de paladio-carbono activo o óxido de platino, opcionalmente humedecido con agua).
- 10 El número de equivalentes del catalizador metálico usado (incluyendo el soporte) se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente será una proporción de 0,05 a 10 y preferentemente 0,05 a 3, en términos de la relación de peso con respecto al material de partida.
- No hay restricciones particulares al ácido usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido acético y ácido trifluoroacético, o ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico.
- 15 La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -10 °C y 80 °C, y está preferentemente entre 0 °C y 50 °C.
- La presión de reacción del hidrógeno también se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre 1 y 100 atmósferas, y preferentemente entre 1 y 5 atmósferas.
- 20 El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,5 a 200 horas, y es preferentemente 0,5 a 100 horas.
- Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

-Método B)



El Método B es un método de producción del compuesto (1) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (2) con un ácido anhídrido (4) en un disolvente inerte, en presencia o en ausencia de una base, y opcionalmente eliminando cualquier grupo protector en el compuesto resultante, o un método de producción del compuesto (100) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (200) de una manera similar.

En este esquema, R10, R20, R21, R22, R23, R30, R31, R32, R40, X1, n, R10a, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a y R32a tienen las mismas definiciones que antes. Por tanto, R40b es un grupo que comprende carbonilo o sulfonilo, que es adecuado para obtener R40 y puede formar un anhídrido de ácido. También pueden protegerse los sustituyentes en R40b.

Este método también puede llevarse a cabo de un modo similar a la etapa de carbonilación o sulfonilación del Método A descrito anteriormente.

Los compuestos (1) y (100) de la invención pueden aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.

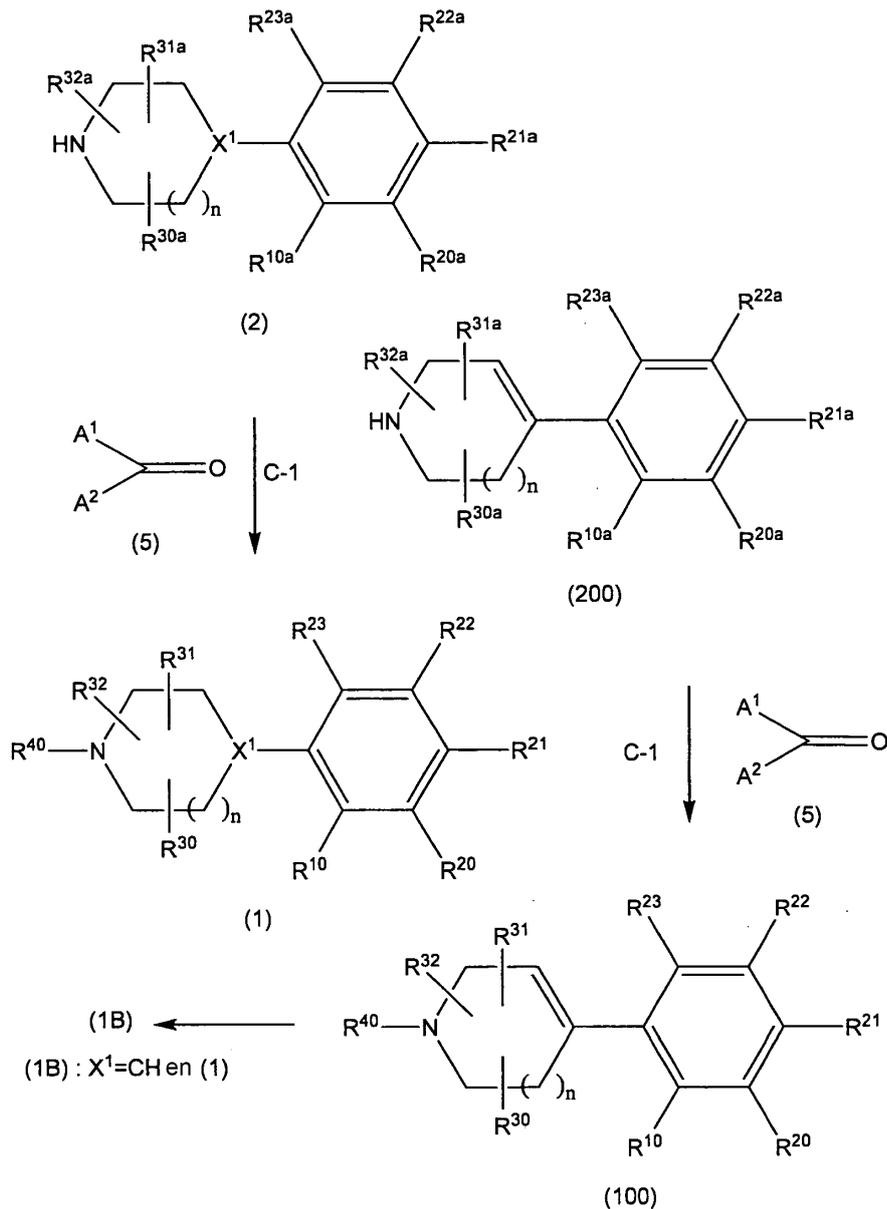
Cuando R10 de los compuestos (1) y (100) resultantes es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A para dar el compuesto (1) de

la invención o el compuesto (1B) de la invención (el compuesto (1) en el que X1 es CH) en los que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.

Cuando R10 del compuesto (100) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a hidrogenación para dar el compuesto (1B) (el compuesto (1) en el que X1 es CH) de la invención.

- 5 Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

(Método C)

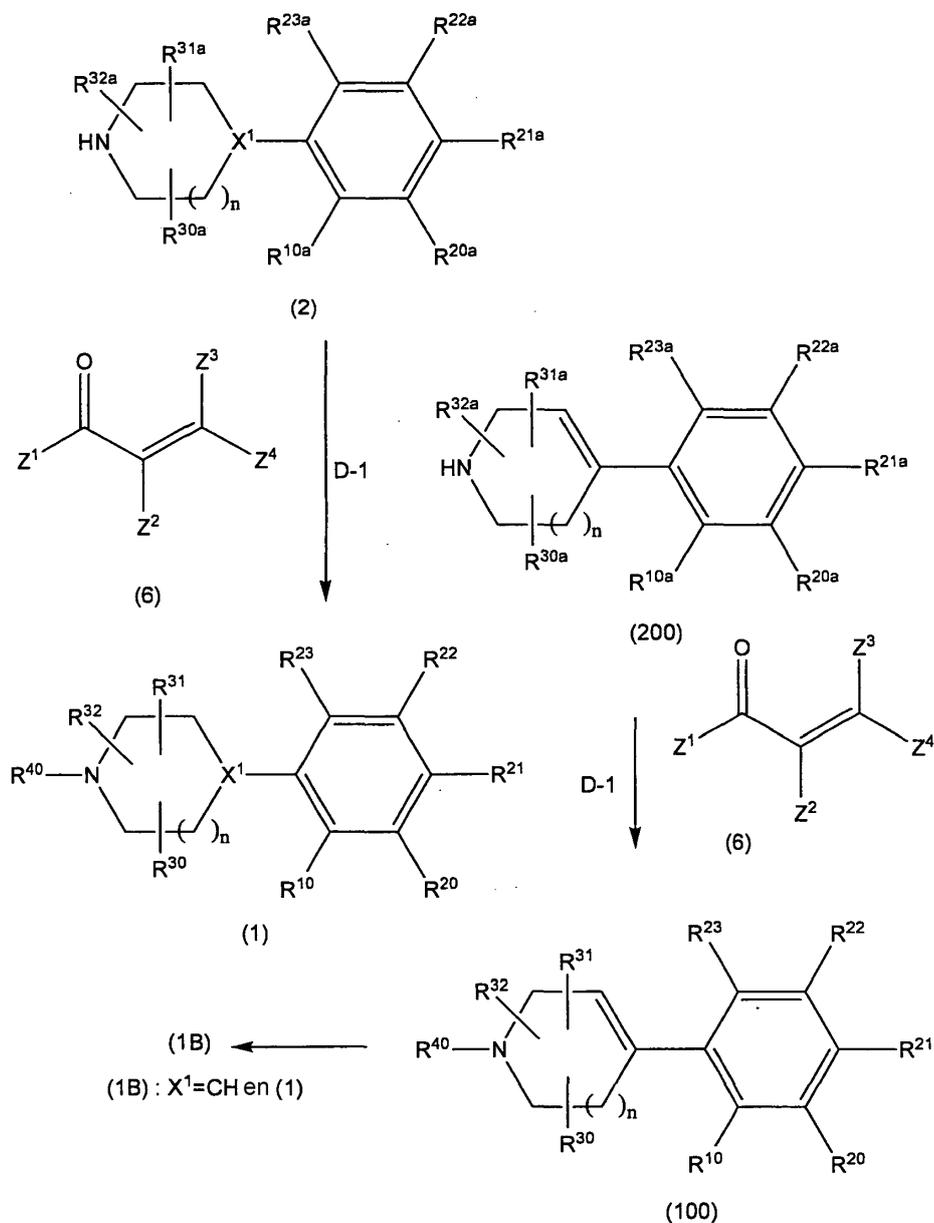


- 10 El Método C es un método de producción del compuesto (1) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (2) con un aldehído (5) o cetona (5) en un disolvente inerte, en presencia de un agente reductor, en presencia o en ausencia de un ácido, en presencia o en ausencia de un aditivo, y opcionalmente eliminando cualquier grupo protector en el compuesto resultante, o un método de producción del compuesto (100) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (200) de una manera similar.

- 15 En este esquema, R10, R20, R21, R22, R23, R30, R31, R32, R40, X1, n, R10a, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a y R32a tienen las mismas definiciones que antes. Por tanto, A1 y A2 son grupos adecuados para obtener R40. También pueden protegerse los sustituyentes en A1 o A2.

- 5 No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono, nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno y clorobenceno o alcoholes tales como metanol y etanol, entre los que se prefieren éteres (particularmente tetrahidrofurano) e hidrocarburos halogenados (particularmente dicloroetano).
- 10 No hay restricciones particulares al agente reductor usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse agentes reductores de boro tales como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y borano-piridina, y catalizador metálico-gas hidrógeno, entre los que se prefiere triacetoxiborohidruro de sodio.
- 15 No hay restricciones particulares al ácido usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse ácidos orgánicos tales como ácido acético y ácido trifluoroacético o ácidos de Lewis tales como tetraisopropóxido de titanio y cloruro de cinc, entre los que se prefieren ácidos orgánicos (particularmente ácido acético).
- 20 No hay restricciones particulares al uso de un aditivo, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse tamiz molecular o sulfato de magnesio, entre los que se prefiere tamiz molecular 4Å.
- La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -70 °C y 120 °C, y está preferentemente entre 0 °C y 50 °C.
- El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,1 a 200 horas, y es preferentemente 0,1 a 24 horas.
- Como bibliografía suplementaria que va a usarse como referencia para llevar a cabo este método puede mencionarse, pero no se limita a, Ahmed F. Abdel-Magid et al., J. Org. Chem. (1996), 61, 3849.
- 25 Los compuestos (1) y (100) de la invención pueden aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.
- 30 Cuando R10 de los compuestos (1) y (100) resultantes es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A para dar el compuesto (1) de la invención o el compuesto (1B) (el compuesto (1) en el que X1 es CH) en los que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.
- Cuando R10 del compuesto (100) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a hidrogenación para dar el compuesto (1B) (el compuesto (1) en el que X1 es CH) de la invención.
- 35 Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

(Método D)



El Método D es un método de producción del compuesto (1) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (2) con un compuesto de carbonilo conjugado (6) por reacción de adición de Michael en un disolvente inerte, y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto resultante, o un método de producción del compuesto (100) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (200) de una manera similar.

En este esquema, R₁₀, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₄₀, X₁, n, R_{10a}, R_{20a}, R_{21a}, R_{22a}, R_{23a}, R_{30a}, R_{31a} y R_{32a} tienen las mismas definiciones que antes. Por tanto, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son grupos adecuados para obtener R₄₀. También pueden protegerse los sustituyentes en Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄.

- 10 No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol y glicerina, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y N-metilpirrolidona, e hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, entre los que se prefieren hidrocarburos halogenados (particularmente cloroformo) o éteres (particularmente tetrahidrofurano).

La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -30 °C y 150 °C, y está preferentemente entre 0 °C y 120 °C.

El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,5 a 48 horas, y es preferentemente 0,5 a 24 horas.

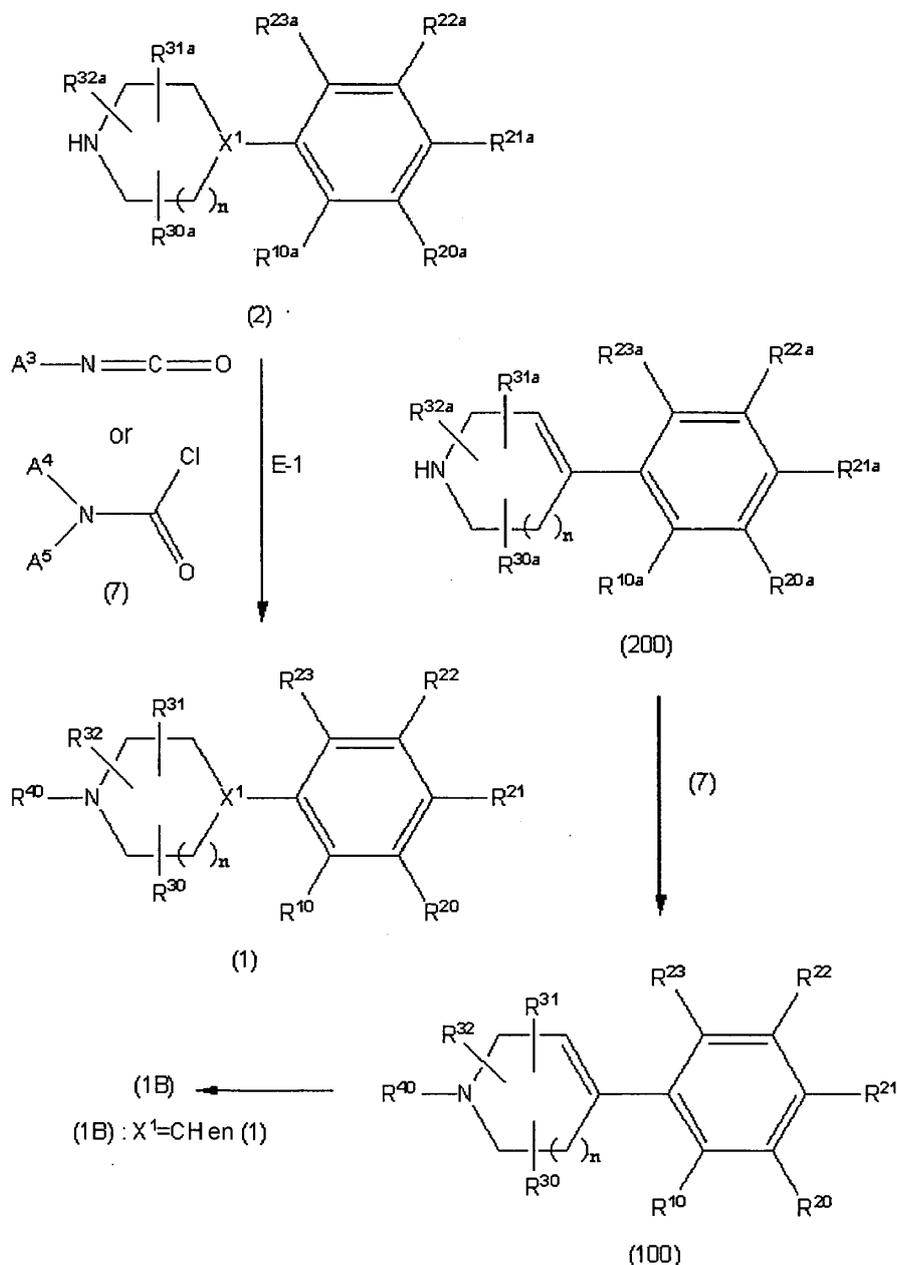
- 5 Los compuestos (1) y (100) de la invención pueden aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.

10 Cuando R10 de los compuestos (1) y (100) resultantes es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A para dar el compuesto (1) de la invención o el compuesto (1B) de la invención (el compuesto (1) en el que X1 es CH) en los que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.

Cuando R10 del compuesto (100) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a hidrogenación para dar el compuesto (1B) (el compuesto (1) en el que X1 es CH) de la invención.

15 Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

(Método E)



El Método E es un método de producción del compuesto (1) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (2) con un compuesto de isocianato (7) o un compuesto de cloruro de aminocarbonilo sustituido (7) en un disolvente inerte, en presencia o en ausencia de una base, y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto resultante, o un método de producción del compuesto (100) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (200) de una manera similar.

En este esquema, R10, R20, R21, R22, R23, R30, R31, R32, R40, X1, n, R10a, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a y R32a tienen las mismas definiciones que antes. Por tanto, A3, A4 y A5 son grupos adecuados para obtener R40. También pueden protegerse sustituyentes en A3, A4 y A5.

No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y clorobenceno, y éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, entre los que se prefiere diclorometano o tetrahidrofurano.

No hay restricciones particulares a la base usada, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse bases orgánicas tales como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropilamina, dicitlohexilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, 2,6-di(*t*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N,N*-dimetilnilina, *N,N*-dietilnilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), entre los que se prefiere trietilamina o piridina.

5

La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -70 °C y 100 °C.

10

El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 1 a 24 horas.

El compuesto (1) de la invención puede aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.

15

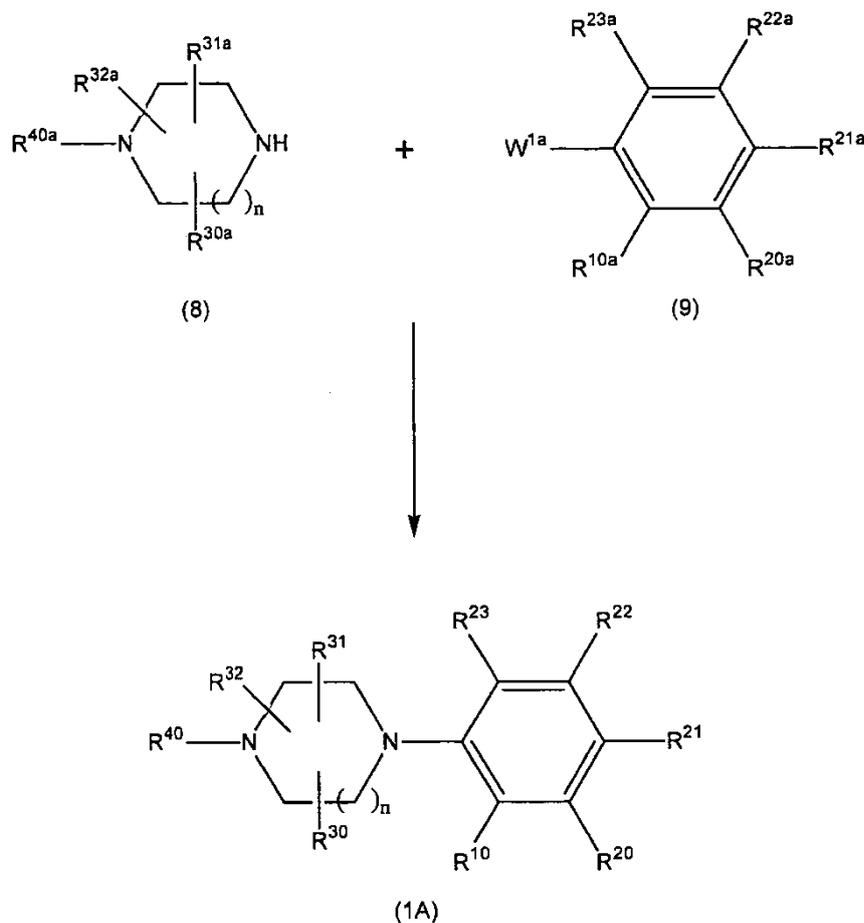
Cuando R10 de los compuestos (1) y (100) resultantes es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A para dar el compuesto (1) de la invención o el compuesto (1B) de la invención (el compuesto (1) en el que X1 es CH) en los que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.

Cuando R10 del compuesto (100) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a hidrogenación para dar el compuesto (1B) (el compuesto (1) en el que X1 es CH) de la invención.

20

Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

(Método F)



25

El Método F es un método de producción del compuesto (1A) de la invención (el compuesto según la fórmula (1) anterior en la que X1 es nitrógeno) haciendo reaccionar el compuesto (8) con el compuesto (9) (aminación o amidación) en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0) o catalizador de cobre, en

presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un aditivo, bajo o no bajo una atmósfera de gas inerte, y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto resultante.

En este esquema, R10, R20, R21, R22, R23, R30, R31, R32, R40, n, R10a, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a y R32a tienen las mismas definiciones que antes. Por tanto, W1a representa cloro, bromo o yodo, o un grupo trifluorometanosulfonilo.

(Reacción en presencia de catalizador de paladio (0))

No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y *N*-metilpirrolidona, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno, xileno y mesitileno, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, isobutanol, *t*-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol y ciclohexanol, nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo, o mezclas de estos disolventes, entre los que se prefiere dimetilformamida, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano.

No hay restricciones particulares al catalizador de paladio (0) usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse tetraquis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, bis(dibencilidenacetona)paladio, bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio y negro de paladio, o el catalizador de paladio (0) se produce en el sistema de reacción por combinación de los complejos de paladio que pueden ser los precursores de paladio (0) mencionados más adelante y diversos ligandos mencionados más adelante.

No hay restricciones particulares a los diversos complejos de paladio que pueden usarse como precursores de paladio (0), mientras que puedan dar el compuesto objetivo sin producir ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse acetato de paladio, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio, diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio, diclorobis(trisciclohexilfosfina)paladio, y similares.

No hay restricciones particulares a los ligandos usados, mientras que puedan dar el compuesto objetivo sin producir ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos), tri-*t*-butilfosfina, tri(4-metilfenil)fosfina, tri-2-furilfosfina, 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo, 2-(dicrohexilfosfino)bifenilo, triciclohexilfosfina, 2-dicrohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tetrafluoroborato de di-*t*-butilfosfonio y 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno.

No hay restricciones particulares a la base usada, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse bases inorgánicas tales como *t*-butóxido de sodio, *t*-butóxido de potasio, trifosfato de potasio, trifosfato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato sódico, bicarbonato de cesio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, acetato sódico, acetato de potasio, acetato de cesio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, hidróxido sódico e hidróxido potásico, o bases orgánicas tales como trietilamina, 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

No hay restricciones particulares al aditivo usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse fluoruro de litio, fluoruro de sodio, cloruro de litio, cloruro sódico, bromuro de litio, bromuro de sodio, 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano(18-corona-6), 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecano(15-corona-5), fluoruro de tetrabutilamonio y bromuro de tetrabutilamonio.

La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre 0 °C y 150 °C, y está preferentemente entre 20 °C y 110 °C.

El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,1 a 100 horas, y es preferentemente 0,5 a 48 horas.

Cuando la reacción se lleva a cabo en una atmósfera de gas inerte, el gas inerte no está particularmente limitado, mientras que no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente puede ser gas argón o nitrógeno.

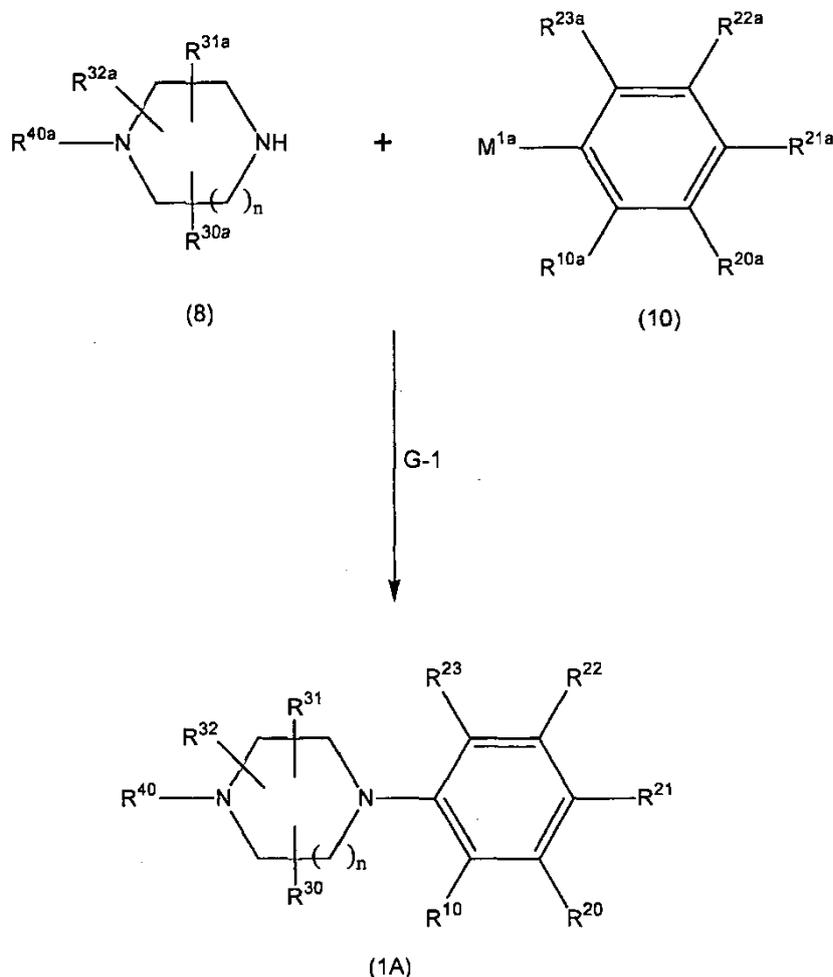
Como bibliografía suplementaria que va a usarse como referencia para llevar a cabo este método puede mencionarse, pero no se limita a, D. Prim et al., *Tetrahedron* (2002), 58, 2041 y L. Buchwald et al., *J. Organomet. Chem.* (1999), 576, 125.

(Reacción en presencia de catalizador de cobre)

No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y *N*-metilpirrolidona, hidrocarburos aromáticos tales

- 5 como tolueno, benceno, xileno, mesitileno y nitrobenzeno, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metilcellosolve, o mezclas de estos disolventes, entre los que se prefieren isopropanol, N-metilpirrolidona, tolueno y dimetilformamida.
- 10 No hay restricciones particulares al catalizador de cobre usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse cobre (polvo), cloruro de cobre (I), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), óxido de cobre (II), acetato de cobre (II), sulfato de cobre (II) pentahidratado, acetilacetato de cobre (II), tiocianato de cobre (I) y similares, entre los que se prefieren cobre (polvo) y cloruro de cobre (I).
- 15 No hay restricciones particulares al ligando usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse etilenglicol, dietilenglicol, cresol, 2,6-dimetilfenol, 1-naftol, 2-naftol, etilendiamina, *N,N'*-dimetiletetilendiamina y diisopropilamina, entre los que se prefieren etilenglicol y etilendiamina.
- 15 No hay restricciones particulares a la base usada, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse bases inorgánicas tales como t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, trifosfato de potasio, trifosfato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato sódico e hidruro de sodio, o bases orgánicas tales como bis(trimetilsilil)amida de potasio, entre los que se prefieren carbonato de potasio y trifosfato de potasio.
- 20 La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre 0 °C y 250 °C, y está preferentemente entre 80 °C y 150 °C.
- 25 El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,1 a 100 horas, y es preferentemente 0,5 a 48 horas. Cuando la reacción se lleva a cabo en una atmósfera de gas inerte, el gas inerte no está particularmente limitado, mientras que no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente puede ser gas argón o nitrógeno.
- Como bibliografía suplementaria que va a usarse como referencia para llevar a cabo este método puede mencionarse, pero no se limita a, L. Buchwald et al., *Org. Lett.* (2002), 4, 581.
- El compuesto (1A) de la invención puede aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.
- 30 Cuando R10 del compuesto (1A) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A para dar el compuesto (1A) de la invención en el que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.
- 35 Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

(Método G)



El Método G es un método de producción del compuesto (1A) de la invención (el compuesto según la fórmula (1) anterior en la que X1 es nitrógeno) haciendo reaccionar el compuesto (8) con el compuesto (10) en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de cobre, en presencia de una base, en presencia o en ausencia de oxígeno, y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto resultante.

En este esquema, R10, R20, R21, R22, R23, R30, R31, R32, R40, n, R10a, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a, R32a y R40a tienen las mismas definiciones que antes. M1a es un grupo representado por la fórmula $-B(OH)_2$.

No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y *N*-metilpirrolidona, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno y xileno, o éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, o mezclas de estos disolventes, entre los que se prefieren hidrocarburos halogenados (particularmente diclorometano).

No hay restricciones particulares al catalizador de cobre usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse acetato de cobre (II), acetato de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II) e isobutirato de cobre (II), entre los que se prefiere acetato de cobre (II).

No hay restricciones particulares a la base usada, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, 2,6-lutidina, *N*-metilmorfolina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, entre los que se prefiere trietilamina o piridina.

No hay restricciones particulares al aditivo usado para acelerar la reacción, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse tamiz molecular, *N*-óxido de piridina y 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxi, entre los que se prefiere tamiz molecular (particularmente 4Å).

La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre 0 °C y 80 °C, y está preferentemente entre 10 °C y 50 °C.

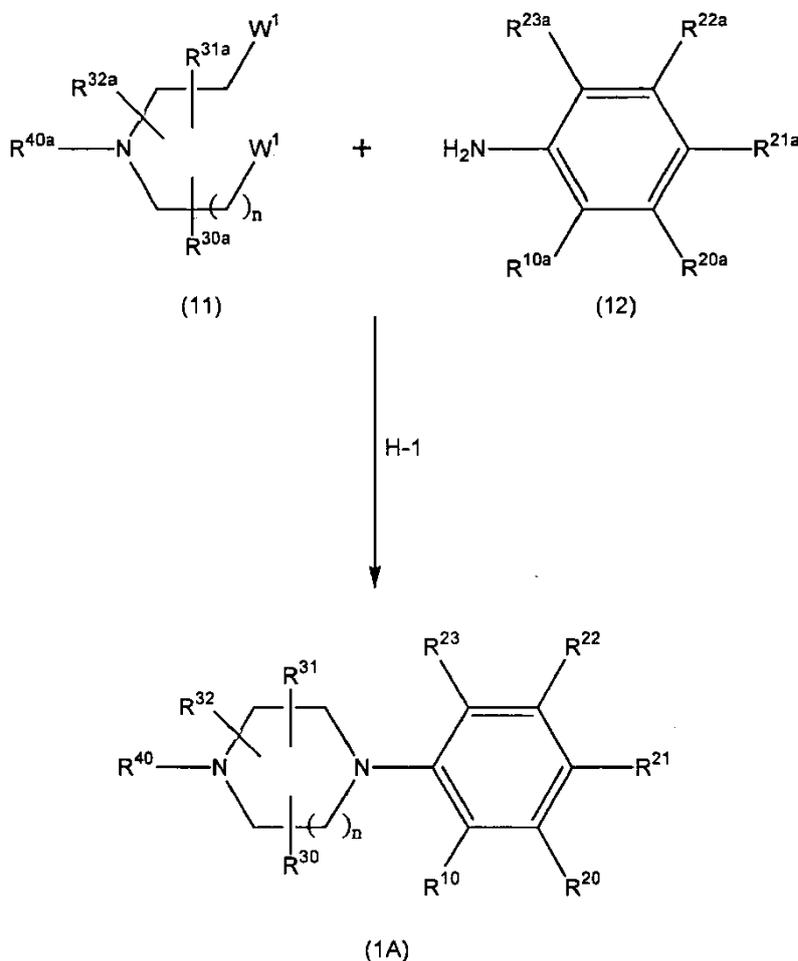
El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 1 a 100 horas, y es preferentemente 24 a 48 horas.

- 5 El compuesto (1A) de la invención puede aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida en el modo descrito anteriormente, por el siguiente método.

Cuando R10 del compuesto (1A) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A para dar el compuesto (1A) de la invención en el que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.

- 10 Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

(Método H)



- 15 El Método H es un método de producción del compuesto (1A) de la invención (el compuesto según la fórmula (1) anterior en la que X1 es nitrógeno) haciendo reaccionar el compuesto (11) con el compuesto (12) en un disolvente inerte o en ausencia de un disolvente, bajo o no bajo una atmósfera de gas inerte, en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un aditivo, y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto resultante.

- 20 En este esquema, R10, R20, R21, R22, R23, R30, R31, R32, R40, n, W1, R10a, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a, R32a y R40a tienen las mismas definiciones que antes.

No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metilcellosolve, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno,

- 25

tolueno y xileno, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, y amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y *N*-metilpirrolidona, entre los que se prefiere butanol, 1,2-diclorobenceno, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o triamida hexametilfosfórica.

- 5 Cuando no se usa disolvente, la reacción puede llevarse a cabo usando un reactor de microondas o con alúmina o gel de sílice como soporte.

Cuando la reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera de un gas inerte, no hay restricciones particulares al gas inerte mientras que no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse gas argón o nitrógeno.

- 10 No hay restricciones particulares a la base usada, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, diisopropilamina, 4-dimetilaminopiridina, DBU y DABCO, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato sódico e hidrogenocarbonato de sodio.

- 15 No hay restricciones particulares al aditivo usado para acelerar la reacción, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse metal alcalino yoduros tales como yoduro de sodio y yoduro de potasio.

La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre 0 °C y 270 °C.

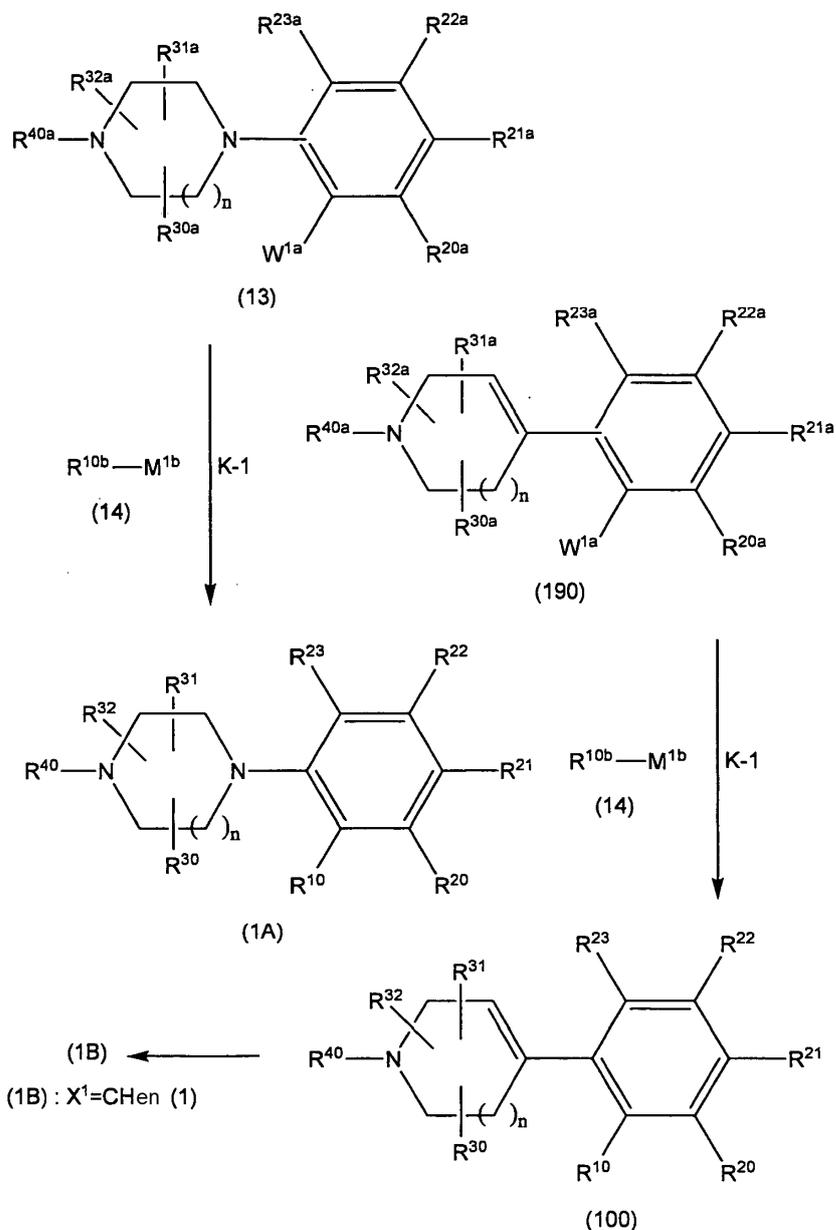
- 20 El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,5 a 100 horas.

El compuesto (1A) de la invención puede aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.

- 25 Cuando R10 del compuesto (1A) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A para dar el compuesto (1A) de la invención en el que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.

Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

(Método K)



El Método K es un método de producción del compuesto (1A) de la invención (el compuesto según la fórmula (1) en el que X¹ es nitrógeno) haciendo reaccionar el compuesto (13) con un reactivo de metal de boro (14) o un reactivo de metal de estaño (14) (reacción de Suzuki o reacción de Stille) en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0), bajo o no bajo una atmósfera de gas inerte, en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un aditivo, y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto resultante, o un método de producción del compuesto (100) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (190) de una manera similar.

En este esquema, R¹⁰, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R³⁰, R³¹, R³², R⁴⁰, n, W^{1a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a}, R^{32a} y R^{40a} tienen las mismas definiciones que antes. R^{10b} representa cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, donde el sustituyente puede protegerse y tiene la misma definición que el sustituyente del "cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido" para R¹⁰.

Por tanto, M^{1b} representa el grupo B(OE^{10c})₂ o Sn(E^{10b})₃, en la que E^{10c} representa alquilo C1-6 o los dos de E^{10c} se unen juntos para formar alqueno C2-3 opcionalmente sustituido con metilo, y E^{10b} representa alquilo C1-6.

Este método se diferenciará dependiendo de la naturaleza de M^{1b}.

(Reacción de acoplamiento de Suzuki)

Este método es un método de producción del compuesto (1A) de la invención (el compuesto según la fórmula (1) en el que X1 es nitrógeno) haciendo reaccionar el compuesto (13) con el compuesto (14) en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0), en presencia de una base, en presencia o en ausencia de un aditivo, bajo o no bajo una atmósfera de gas inerte, y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto resultante, o un método de producción del compuesto (100) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (190) de una manera similar.

No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y *N*-metilpirrolidona, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno, xileno y mesitileno, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, isobutanol, *t*-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metilcellosolve, nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo, sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano, o agua, o mezclas de estos disolventes, entre los que se prefieren dimetilformamida, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o agua, o mezclas de estos disolventes.

No hay restricciones particulares al catalizador de paladio (0) usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse tetraquis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, bis(dibencilidenacetona)paladio, bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio, negro de paladio y similares, o el catalizador de paladio (0) se produce en el sistema de reacción por combinación de los complejos de paladio que pueden ser los precursores de paladio (0) mencionados más adelante y diversos ligandos mencionados más adelante.

No hay restricciones particulares a los diversos complejos de paladio que pueden usarse como precursor de paladio (0), mientras que puedan dar el compuesto objetivo sin producir ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse acetato de paladio, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio, diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio, diclorobis(trisciclohexilfosfina)paladio, y similares.

No hay restricciones particulares a los ligandos usados, mientras que puedan dar el compuesto objetivo sin producir ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse trifenilfosfina, tri-*t*-butilfosfina, tri(4-metilfenil)fosfina, 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, triciclohexilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y tetrafluoroborato de di-*t*-butilfosfonio.

No hay restricciones particulares a la base usada, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse bases inorgánicas tales como trifosfato de potasio, trifosfato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato sódico, bicarbonato de cesio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, acetato sódico, hidróxido de bario, hidróxido potásico, fluoruro de potasio y fluoruro de cesio, alcóxidos metálicos tales como etóxido de sodio y *t*-butóxido de sodio, acetato de metal alcalino tal como acetato sódico o acetato de potasio, o bases orgánicas tales como trietilamina.

No hay restricciones particulares al aditivo usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse cloruro de litio, cloruro sódico, bromuro de litio, bromuro de sodio y bromuro de tetrabutilamonio.

La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre 0 °C y 150 °C, y está preferentemente entre 20 °C y 120 °C.

El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,5 a 100 horas, y es preferentemente 0,5 a 48 horas. Cuando la reacción se lleva a cabo en una atmósfera de gas inerte, el gas inerte no está particularmente limitado, mientras que no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente puede ser gas argón o nitrógeno.

Como bibliografía suplementaria que va a usarse como referencia para llevar a cabo este método puede mencionarse, pero no se limita a, S.P. Stanforth, *Tetrahedron* (1998), 54, 263, y N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* (1995), 95, 2457.

(Reacción de acoplamiento de Stille)

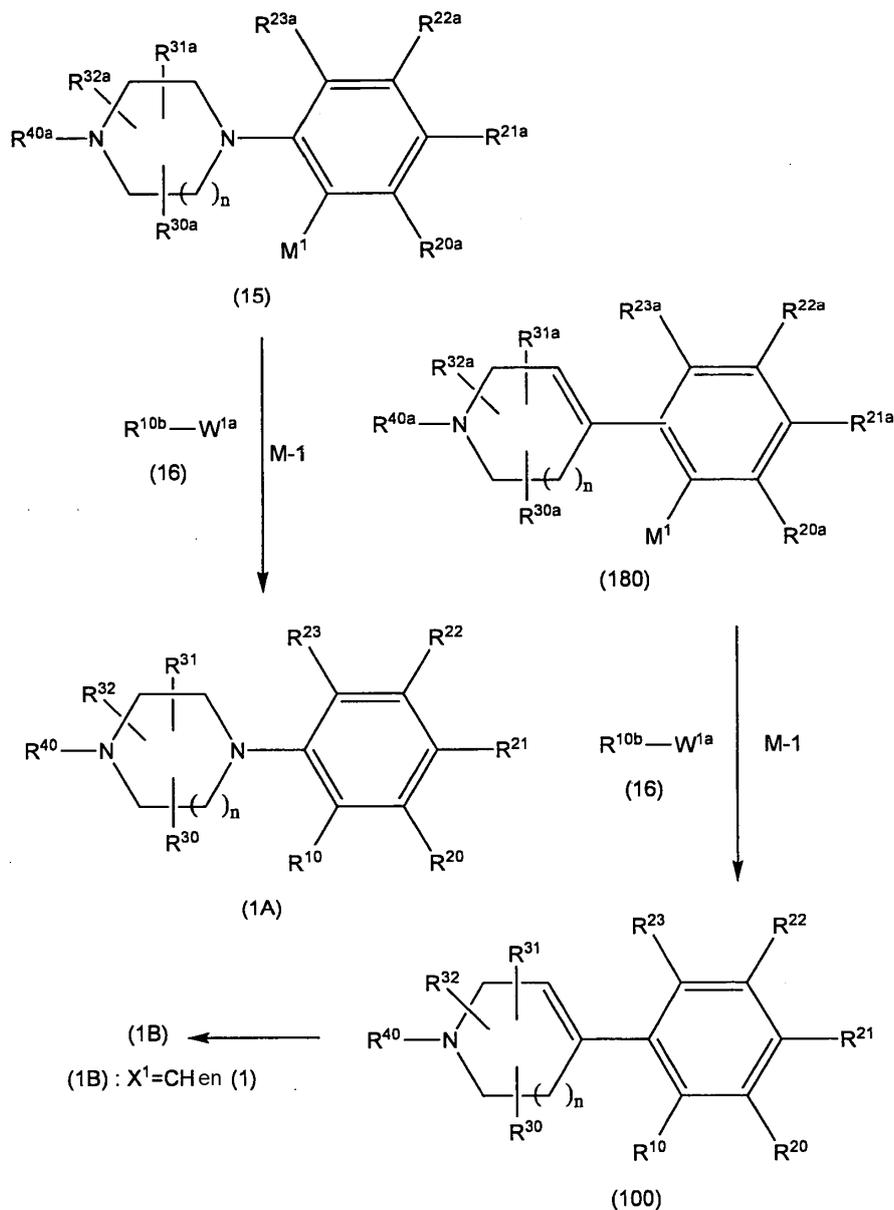
Este método es un método de producción del compuesto (1A) de la invención (el compuesto según la fórmula (1) en el que X1 es nitrógeno) haciendo reaccionar el compuesto (13) con el compuesto (14) en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0), en presencia o en ausencia de un aditivo, bajo o no bajo una atmósfera de gas inerte, y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto resultante, o un método de producción del compuesto (100) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (190) de una manera similar.

No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y *N*-metilpirrolidona, hidrocarburos aromáticos tales

como tolueno, benceno, xileno y mesitileno, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, o mezclas de estos disolventes, entre los que se prefieren dimetilformamida, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano.

- 5 No hay restricciones particulares al catalizador de paladio (0) usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse tetraquis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, bis(dibencilidenacetona)paladio, bis(tri-t-butilfosfina)paladio, negro de paladio y similares, o el catalizador de paladio (0) se produce en el sistema de reacción por combinación de los complejos de paladio que pueden ser los precursores de paladio (0) mencionados más adelante y diversos ligandos mencionados más adelante.
- 10 No hay restricciones particulares a los diversos complejos de paladio que pueden usarse como precursores de paladio (0), mientras que puedan dar el compuesto objetivo sin producir ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse acetato de paladio, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio, diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio, diclorobis(acetonitrilo)paladio y diclorobis(trisciclohexilfosfina)paladio.
- 15 No hay restricciones particulares a los ligandos usados, mientras que puedan dar el compuesto objetivo sin producir ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse trifenilfosfina, tri-*t*-butilfosfina, tri(4-metilfenil)fosfina, 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, triciclohexilfosfina, tri-2-furilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tetrafluoroborato de di-*t*-butilfosfonio y trifenilarsina.
- 20 No hay restricciones particulares al aditivo usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse fluoruro de cesio, fluoruro de potasio, cloruro de litio, bromuro de litio, bromuro de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, yoduro de cobre, óxido de cobre y cloruro de cinc.
- La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre 0 °C y 150 °C, y está preferentemente entre 20 °C y 110 °C.
- 25 El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,1 a 100 horas, y es preferentemente 0,5 a 48 horas.
- Cuando la reacción se lleva a cabo en una atmósfera de gas inerte, el gas inerte no está particularmente limitado, mientras que no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente puede ser gas argón o nitrógeno.
- Como bibliografía suplementaria que va a usarse como referencia para llevar a cabo este método puede mencionarse, pero no se limita a, S.P. Stanforth, Tetrahedron (1998), 54, 263 y J.K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1986), 25, 508.
- 30 Los compuestos (1A) y (100) de la invención pueden aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.
- Cuando R10 de los compuestos (1A) y (100) resultantes es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A para dar el compuesto (1A) de la invención o el compuesto (1B) de la invención (el compuesto (1) en el que X1 es CH) en los que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.
- 35 Cuando R10 del compuesto (100) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a hidrogenación para dar el compuesto (1B) (el compuesto (1) en el que X1 es CH) de la invención.
- 40 Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

(Método M)



El Método M es un método de producción del compuesto (1A) de la invención (el compuesto según la fórmula (1) en el que X¹ es nitrógeno) haciendo reaccionar el compuesto (16) con un reactivo de metal de boro (15) o reactivo de metal de estaño (15) (reacción de Suzuki o reacción de Stille) en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0), bajo o no bajo una atmósfera de gas inerte, en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un aditivo, y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto resultante, o un método de producción del compuesto (100) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (180) de una manera similar.

En este esquema, R¹⁰, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R³⁰, R³¹, R³², R⁴⁰, n, W^{1a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a}, R^{32a} y R^{40a} tienen las mismas definiciones que antes. R^{10b} también tiene la misma definición que antes.

M1 representa el grupo B(OE^{10a})₂ o Sn(E^{10b})₃, en la que E^{10a} representa hidrógeno, alquilo C1-6 o los dos de E^{10a} se unen juntos para formar alqueno C2-3 opcionalmente sustituido con metilo, y E^{10b} representa alquilo C1-6.

Este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método K descrito anteriormente.

Los compuestos (1A) y (100) de la invención pueden aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.

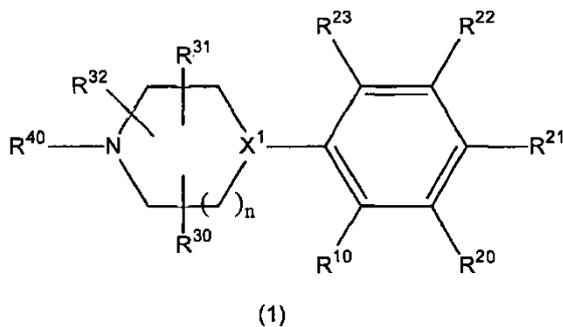
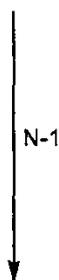
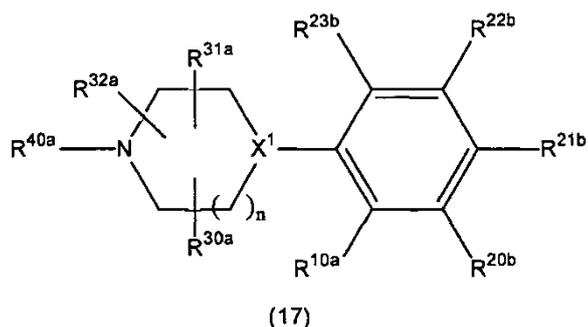
Cuando R¹⁰ de los compuestos (1A) y (100) resultantes es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A para dar el compuesto (1A) de

la invención o el compuesto (1B) de la invención (el compuesto (1) en el que X1 es CH) en los que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.

Cuando R10 del compuesto (100) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a hidrogenación para dar el compuesto (1B) (el compuesto (1) en el que X1 es CH) de la invención.

- 5 Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

(Método N)



- 10 El Método N es un método de producción del compuesto (1) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (17) con un reactivo de halogenación en un disolvente inerte, en presencia o en ausencia de un aditivo, en presencia o en ausencia de un gas inerte, para dar un compuesto halogenado en el anillo de benceno al que R10a está unido (Etapa N-1-1), y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto resultante.

- 15 Alternativamente, la (Etapa N-1-1) puede ir seguida de reacción del compuesto halogenado con un compuesto que puede introducir un sustituyente deseado, o un derivado reactivo del mismo, en presencia de un catalizador de metal de transición, en un disolvente inerte, en presencia o en ausencia de un aditivo, en presencia o en ausencia de un gas inerte (Etapa N-1-2), y opcionalmente eliminando cualquier grupo protector en el compuesto resultante, para producir el compuesto (1) de la invención.

- 20 En este esquema, R10, R20, R21, R22, R23, R30, R31, R32, R40, n, X1, R10a R30a, R31a, R32a y R40a tienen las mismas definiciones que antes. Por tanto, al menos uno de R20b, R21b, R22b y R23b es hidrógeno, y los grupos restantes son grupos correspondientes a R20a, R21a, R22a y R23a, respectivamente.

(Etapa N-1-1)

Esta es una etapa de halogenación.

- No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metilcellosolve, hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína y éter de petróleo, éteres tales como dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, entre los que se prefieren alcoholes (particularmente metanol).
- 5
- No hay restricciones particulares al agente de halogenación usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse cloro (Cl₂), bromo (Br₂), yodo (I₂), *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida, *N*-yodosuccinimida, monocloruro de yodo y cloruro de tionilo, entre los que se prefieren cloro, bromo y yodo.
- 10
- Como aditivos que van a usarse pueden mencionarse acetato de metal alcalino tal como acetato sódico y acetato de potasio, entre los que se prefiere acetato sódico.
- 15
- La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -20 °C y 100 °C, y está preferentemente entre 20 °C y 50 °C.
- El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,25 a 48 horas, y es preferentemente 12 a 24 horas.
- 20
- El compuesto (1) de la invención puede aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.
- 25
- Cuando R10 del compuesto (1) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A puede llevarse a cabo seleccionando las condiciones de reacción para evitar reducir el halógeno introducido, para dar el compuesto (1) de la invención en el que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.
- Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.
- (Etapa N-1-2)
- 30
- En esta etapa, el compuesto halogenado obtenido en la etapa N-1-1 se convierte en un compuesto que tiene un sustituyente deseado en presencia de un catalizador de metal de transición, y grupos protectores en el compuesto resultante se eliminan opcionalmente por el método descrito a continuación, para producir el compuesto (1) de la invención.
- 35
- El compuesto de haluro de arilo obtenido en la etapa N-1-1 puede entonces someterse a reacción de acoplamiento cruzada con un compuesto que puede introducir un sustituyente deseado o un derivado reactivo del mismo, en presencia de un metal de transición tal como paladio, cobre, níquel, cinc o circonio, o un catalizador que comprende una combinación de cualquiera de estos metales con un ligando. El tipo de la reacción de formación de enlace puede ser formación de enlace carbono-carbono, formación de enlace carbono-nitrógeno o formación de enlace carbono-oxígeno. El Método F y el Método K son ejemplos de estas reacciones, y como bibliografía suplementaria
- 40
- que va a usarse como referencia para llevar a cabo esta etapa puede mencionarse, pero no se limita a, John F. Hartwig; *Angew. Chem. Int. Ed.*; (1998), 37, 2046., Steven P. Nolan, et al.; *Org. Lett.* (2001), 3, 10, 1511, Stephen L. Buchwald y Gregory C. Fu, et al.; *Org. Lett.* (2000), 2, 12, 1729., Stephen P. Stanforth; *Tetrahedron* (1998), 54, 263, Karen, E. et. al.; *J.A.C.S.* (2001), 123, 10770., Stephen L. Buchwald, et. al.; *J.A.C.S.* (1999), 121, 4369., D.M. Tschaen y R. Desmond, et al.; *Synth. Comm.* (1994), 24, 6, 887, John F. Hartwig, et. al.; *J.A.C.S.* (2001), 123, 8410,
- 45
- Gregory C. Fu, et al.; *Org. Lett.* (2001), 3, 26, 4295, Damien Prim, et al.; y *Tetrahedron* (2002), 58, 2041.
- Por ejemplo, la introducción de morfolina como sustituyente en una reacción de formación de enlace carbono-nitrógeno puede llevarse a cabo del siguiente modo.
- No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, éteres tales como dioxano, dimetoxietano y tetrahidrofurano, y amidas tales como dimetilformamida, entre los que se prefiere xileno.
- 50
- No hay restricciones particulares al aditivo usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y puede ser apropiadamente seleccionado de entre catalizadores de paladio tales como acetato de paladio (II), bases tales como t-butóxido de potasio, t-butóxido de sodio y carbonato de cesio, y

fosfinas tales como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio, entre los que se prefiere una combinación de acetato de paladio (II), t-butóxido de sodio y tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio.

La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre 50 °C y 200 °C, y está preferentemente entre 70 °C y 150 °C.

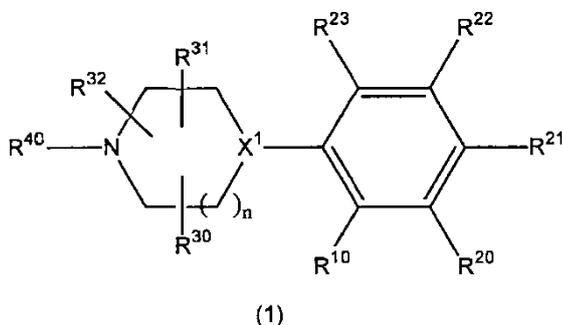
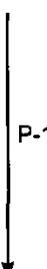
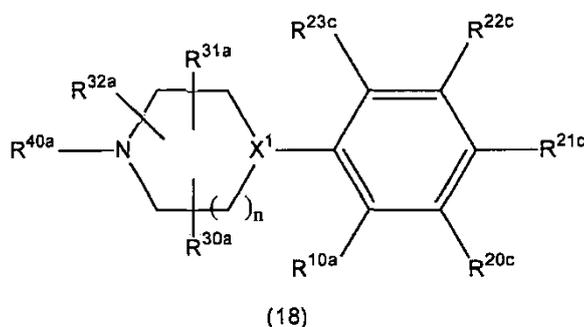
- 5 El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,5 a 72 horas, y es preferentemente 2 a 24 horas.

El compuesto (1) de la invención puede aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el siguiente método.

- 10 Cuando R10 del compuesto (1) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A para dar el compuesto (1) de la invención en el que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.

Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

- 15 (Método P)



- 20 El Método P es un método de producción del compuesto (1) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (18) con un agente trifluorometanosulfonilante en un disolvente inerte, para dar un compuesto en el que el hidroxilo fenólico ha sido trifluorometanosulfonilado (Etapa P-1-1), y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto resultante, o alternativamente, (Etapa P-1-1) puede ir seguida de la reacción con un compuesto que puede introducir un sustituyente deseado en el compuesto de feniltriflato, o un derivado reactivo del mismo (Etapa P-1-2), y opcionalmente eliminación de grupos protectores en el compuesto resultante, para producir el compuesto (1) de la invención.

Este método puede llevarse a cabo cuando un grupo hidroxilo fenólico está presente en el anillo de benceno al que está unido R10a.

- 5 En este esquema, R10, R20, R21, R22, R23, R30, R31, R32, R40, n, X1, R10a, R30a, R31a, R32a y R40a tienen las mismas definiciones que antes. Por tanto, uno de R20c, R21c, R22c y R23c es un grupo hidroxilo fenólico, mientras que los grupos restantes se corresponden con R20a, R21a, R22a y R23a, respectivamente.

(Etapa P-1-1)

Esta etapa puede llevarse a cabo de un modo similar a la sulfonilación descrita en el Método A o el Método B anteriores. La trifluorometanosulfonilación puede sustituirse por nonafluorobutanosulfonilación o toluenosulfonilación.

- 10 El compuesto (1) de la invención puede aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.

Cuando R10 del compuesto (1) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A para dar el compuesto (1) de la invención en el que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.

- 15 Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

(Etapa P-1-2)

Esta es una etapa de convertir el grupo trifluorometanosulfonilo del compuesto obtenido en la Etapa P-1-1 en un sustituyente deseado.

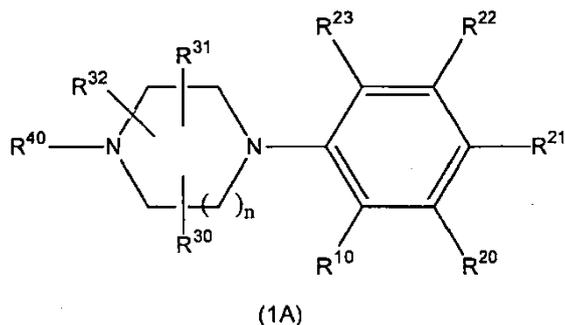
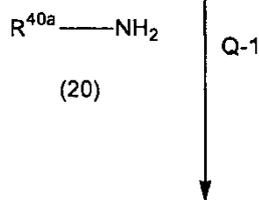
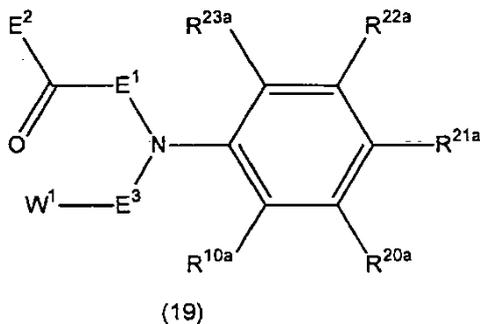
- 20 Esta etapa puede llevarse a cabo de un modo similar al Método N-1-2 descrito anteriormente. Como bibliografía suplementaria que va a usarse como referencia para llevar a cabo este método puede mencionarse, pero no se limita a, Kurt Ritter; Synthesis, (1993), 735.

El compuesto (1) de la invención puede aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.

- 25 Cuando R10 del compuesto (1) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A para dar el compuesto (1) de la invención en el que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.

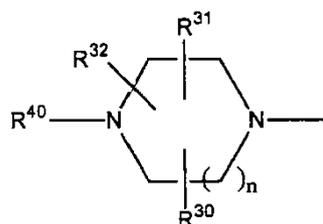
- 30 Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

(Método Q)



5 El Método Q es un método de producción del compuesto (1A) de la invención (el compuesto según la fórmula (1) en el que X1 es nitrógeno) haciendo reaccionar el compuesto (19) y el compuesto (20) en un disolvente inerte, en presencia de un agente reductor, en presencia o en ausencia de un ácido, en presencia de un aditivo, y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto resultante.

En este esquema, R10, R20, R21, R22, R23, R30, R31, R32, R40, n, W1, R10a, R20a, R21a, R22a, R23a y R40a tienen las mismas definiciones que antes. Por tanto, E1, E2 y E3 son grupos adecuados para obtener el grupo deseado de fórmula:



10 Los sustituyentes en E1, E2 o E3 pueden protegerse opcionalmente.

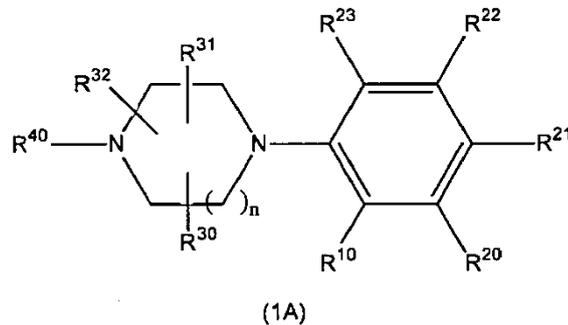
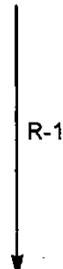
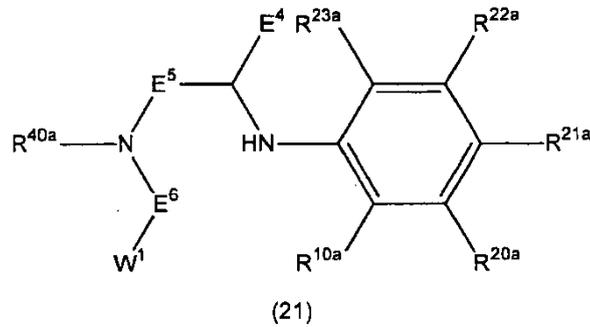
Este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método C descrito anteriormente.

El compuesto (1A) de la invención puede aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.

15 Cuando R10 del compuesto (1A) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A para dar el compuesto (1A) de la invención en el que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.

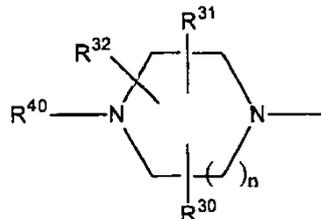
Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

(Método R)



5 El Método R es un método de producción del compuesto (1A) de la invención (el compuesto según la fórmula (1) en el que X1 es nitrógeno) haciendo reaccionar el compuesto (21) con una base en un disolvente inerte, y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto resultante.

10 En este esquema, R10, R20, R21, R22, R23, R30, R31, R32, R40, n, W1, R10a, R20a, R21a, R22a, R23a y R40a tienen las mismas definiciones que antes. Por tanto, E4, E5 y E6 son grupos adecuados para obtener el grupo deseado de fórmula:



Los sustituyentes en E4, E5 o E6 pueden protegerse opcionalmente.

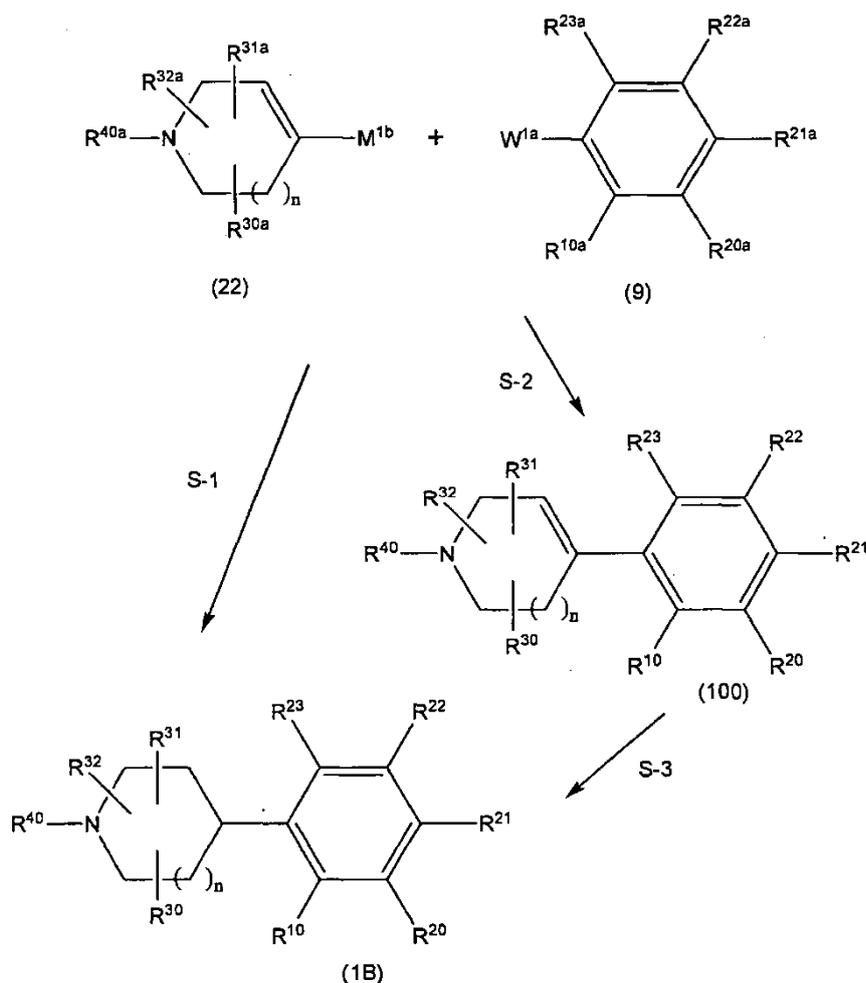
Este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método A descrito anteriormente.

15 El compuesto (1A) de la invención puede aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.

Cuando R10 del compuesto (1A) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A para dar el compuesto (1A) de la invención en el que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.

5 Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

(Método S)



10 El Método S es un método de producción del compuesto (1B) de la invención (el compuesto según la fórmula (1) en el que X1 es CH) haciendo reaccionar un catalizador de paladio (0), el compuesto (22) y el compuesto (9) en un disolvente inerte, y entonces hidrogenando el producto y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto (Método S-1) o un método de producción del compuesto (100) de la invención haciendo reaccionar los compuestos (22) y (9) del mismo modo y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto resultante (Método S-2), y un método de conducir al compuesto (1B) de la invención adicionalmente mediante hidrogenación si fuera necesario (Método S-3).

15

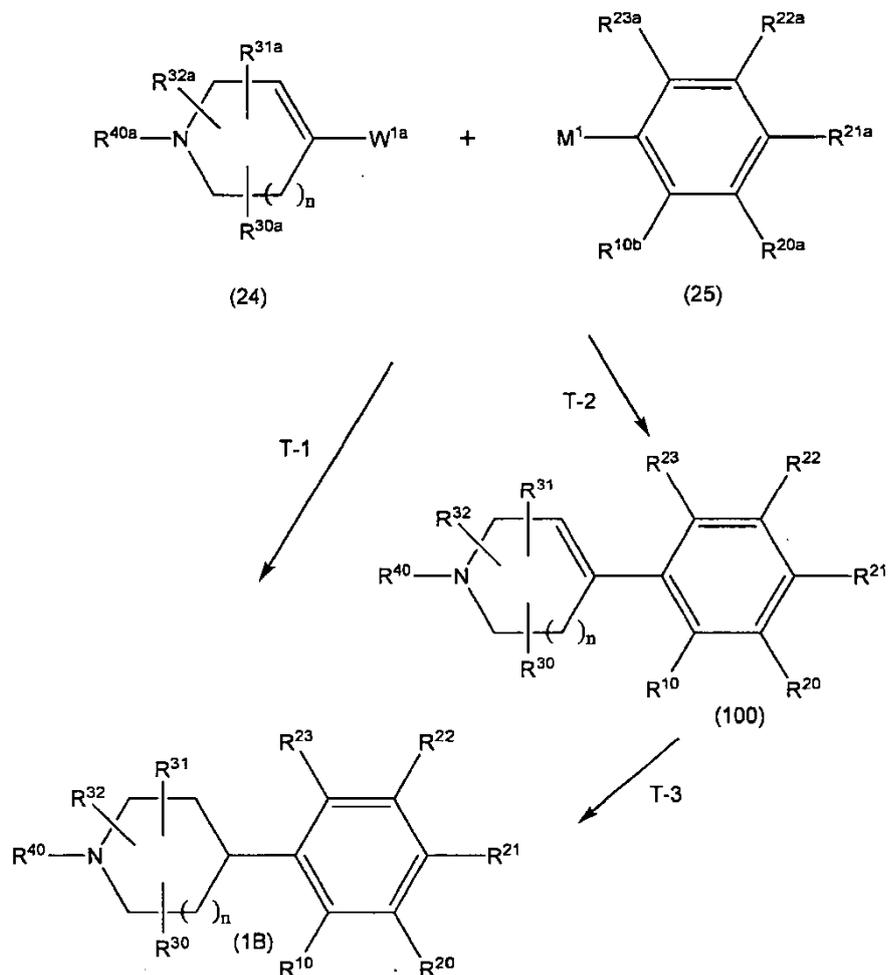
En este esquema, R10, R20, R21, R22, R23, R30, R31, R32, R40, n, W1a, M1b, R10a, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a, R32a y R40a tienen las mismas definiciones que antes.

Este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método K descrito anteriormente, seguido de la reacción de hidrogenación de un modo similar al Método A anterior.

20 El compuesto (1B) y (100) de la invención puede aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.

Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación después de la reacción entre el compuesto (22) y el compuesto (9) pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

(Método T)



El Método T es un método de producción del compuesto (1B) de la invención (el compuesto según la fórmula (1) en el que X1 es CH) haciendo reaccionar el compuesto (24) y el compuesto (25) en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0), y entonces hidrogenando el producto y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto resultante (Método T-1), o un método de producción del compuesto (100) de la invención haciendo reaccionar los compuestos (24) y (25) del mismo modo y opcionalmente eliminando grupos protectores en el compuesto resultante (Método T-2), y un método de conducir al compuesto (1B) de la invención adicionalmente mediante hidrogenación si fuera necesario (Método T-3).

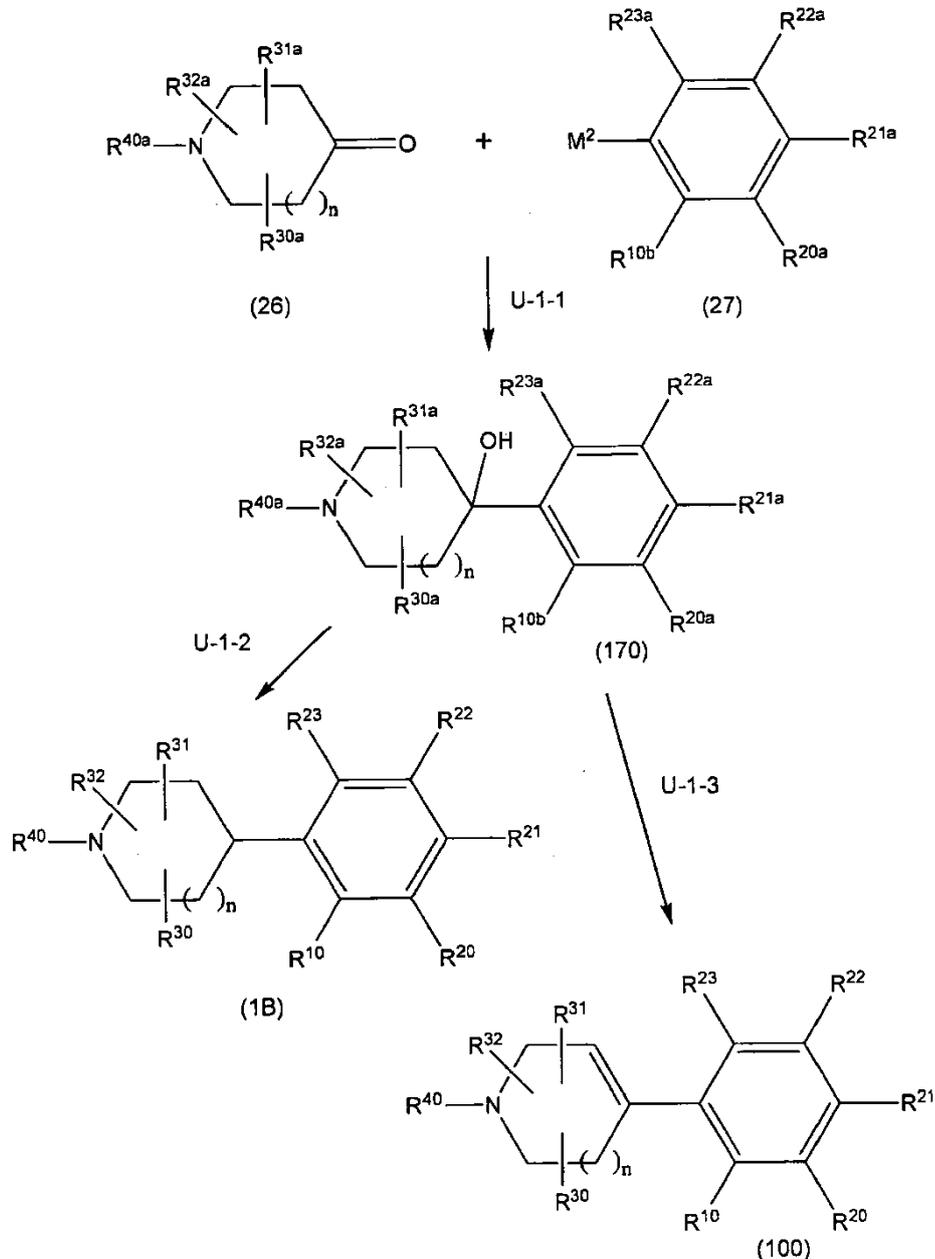
En este esquema, R10, R20, R21, R22, R23, R30, R31, R32, R40, n, W1a, M1, R10b, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a, R32a y R40a tienen las mismas definiciones que antes.

Este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método K descrito anteriormente, seguido de la reacción de hidrogenación de un modo similar al Método A anterior.

Los compuestos (1B) y (100) de la invención pueden aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.

Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación después de la reacción entre el compuesto (24) y el compuesto (25) pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

(Método U)



El Método U es un método de producción del compuesto (1B) de la invención (el compuesto según la fórmula (1) en el que X1 CH) haciendo reaccionar el compuesto (26) con el compuesto (27) (es decir, un reactivo de litio o reactivo de Grignard) en un disolvente inerte para dar un aducto (170) (Etapa U-1-1), y entonces reduciendo el hidroxilo en la posición de bencilo del aducto resultante (170) (Etapa U-1-2), y opcionalmente eliminando grupos protectores, o un método de producción del compuesto (100) de la invención mediante la reacción del mismo modo para dar un aducto (170) (Etapa U-1-1), entonces deshidratando el hidroxilo del aducto (170) en presencia de o en ausencia de ácido (Etapa U-1-3), y adicionalmente eliminando grupos protectores si fuera necesario.

En este esquema, R₁₀, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₄₀, n, R_{10b}, R_{20a}, R_{21a}, R_{22a}, R_{23a}, R_{30a}, R_{31a}, R_{32a} y R_{40a} tienen las mismas definiciones que antes. M₂ es un haluro de litio o de magnesio.

(Etapa U-1-1)

No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, entre los que se prefiere tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -80 °C y 30 °C.

El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,25 a 6 horas.

5 (Etapa U-1-2)

Esta etapa puede llevarse a cabo mediante reducción de un modo similar a la hidrogenación descrita en el Método A anterior, o mediante reducción usando un hidruro de trialquilsililo descrito en lo sucesivo, aunque no hay limitación a estos métodos.

10 No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse, en el caso de la reacción de reducción usando un hidruro de trialquilsililo, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono (particularmente diclorometano).

15 No hay restricciones particulares a los agentes reductores usados, mientras que puedan dar el compuesto objetivo y no produzcan ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse hidruros de trialquilsililo tales como hidruro de trietilsililo e hidruro de trisopropilsililo, entre los que se prefiere hidruro de trietilsililo.

No hay restricciones particulares al aditivo usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse ácidos acéticos sustituidos con halógeno tales como ácido trifluoroacético, y ácidos de Lewis tales como trifluoruro de boro.

20 La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -70 °C y 50 °C.

El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,5 a 48 horas.

(Etapa U-1-3)

25 No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno y xileno, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono, agua, y el disolvente mixto de los mismos, o sin disolvente.

30 No hay restricciones particulares a los agentes reductores usados, mientras que puedan dar el compuesto objetivo y no produzcan ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse hidruros de trialquilsililo tales como hidruro de trietilsililo e hidruro de trisopropilsililo, entre los que se prefiere hidruro de trietilsililo, y se prefiere tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano, cloroformo o agua.

35 No hay restricciones particulares al aditivo de ácido usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse ácidos acéticos sustituidos con halógeno tales como ácido trifluoroacético, ácidos de Lewis tales como trifluoruro de boro, ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido toluenosulfónico y ácido canforsulfónico, y ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y bromuro de hidrógeno.

La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -80 °C y 180 °C.

40 El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,25 a 24 horas.

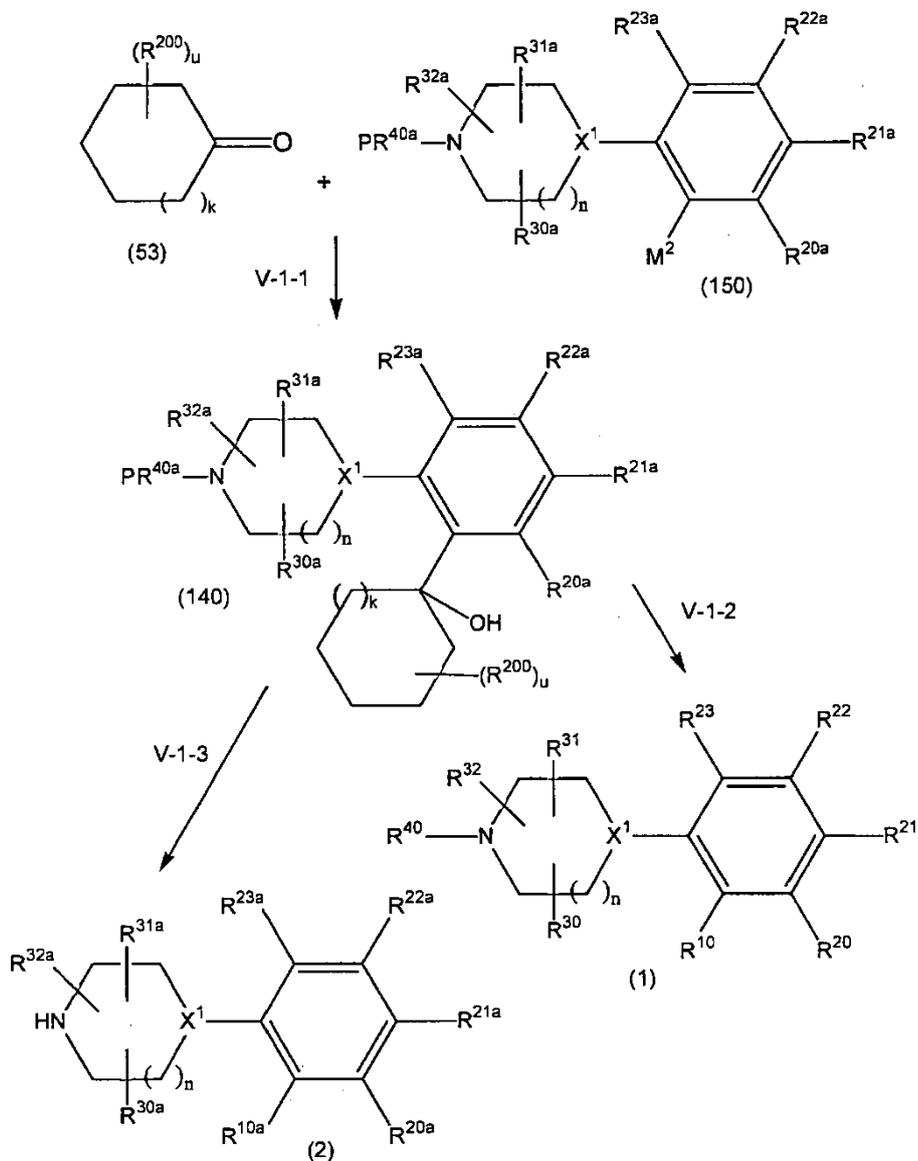
Los compuestos (1B) y (100) de la invención pueden aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.

45 Cuando R10 del compuesto (1B) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A para dar el compuesto (1B) de la invención en el que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.

Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

50

(Método V)



El Método V es un método de producción del compuesto (1) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (53) con el compuesto (150) (es decir, un reactivo de litio o reactivo de Grignard) en un disolvente inerte para dar un aducto (140) (Etapa V-1-1), y entonces, si fuera necesario, reduciendo o deshidratando el hidroxilo en la posición de bencilo del aducto resultante (140) (Etapa V-1-2), y opcionalmente eliminando grupos protectores, o un método de producción del compuesto (2) mediante la reacción del mismo modo para dar un aducto (140) (Etapa V-1-1), entonces, si fuera necesario, reduciendo o deshidratando el hidroxilo en la posición de bencilo del aducto (140) (Etapa V-1-3), y adicionalmente eliminando grupos protectores.

- 5
- 10 En este esquema, R10, R20, R21, R22, R23, R30, R31, R32, R40, X1, n, R10a, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a y R32a tienen las mismas definiciones que antes. M2 es un haluro de litio o de magnesio. R200 tiene la misma definición que los sustituyentes incluidos en el Grupo A1 anterior, o representa los sustituyentes, estando los sustituyentes en el mismo protegidos. u es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5. k es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5. PR40a tiene la misma definición que R40a anterior o representa grupo protector para amino (preferentemente, t-butoxicarbonilo o bencilo).
- 15

Este método puede realizarse de un modo similar al Método U y posteriormente la hidrogenación descrita en el Método A.

El compuesto (1) de la invención y el compuesto (2) pueden aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente, por el método descrito a continuación.

Cuando R10 del compuesto (1) resultante es cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, puede someterse a la hidrogenación descrita anteriormente en el Método A para dar el compuesto (1) de la invención en el que R10 es cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con el sustituyente correspondiente.

5 Cuando el compuesto resultante va a convertirse en una sal de ácido, esto puede llevarse a cabo por un método convencional. La etapa de producir la sal y la etapa de hidrogenación pueden llevarse a cabo en un orden diferente cuando corresponda.

10 La eliminación del (de los) grupo(s) protector(es) se diferenciará dependiendo de sus tipos, y puede llevarse a cabo del siguiente modo, según protocolos comúnmente conocidos en el campo de la química orgánica sintética tal como el protocolo descrito en, por ejemplo, T.W. Greene, (Protective Groups in Organic Synthesis) o John Wiley & Sons: J.F.W. McOmis, (Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum Press.

Cuando el grupo protector de amino es un grupo sililo opcionalmente sustituido tal como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo o t-butildifenilsililo, normalmente se eliminará mediante tratamiento con un compuesto generador de aniones fluoruro tal como fluoruro de tetrabutilamonio, ácido fluorhídrico, ácido fluorhídrico-piridina o fluoruro de potasio.

15 El disolvente inerte usado para la reacción no está particularmente limitado, mientras que no inhiba la reacción, y, por ejemplo, se prefieren éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol.

No hay restricciones particulares a la temperatura de reacción y el tiempo de reacción, pero normalmente la temperatura de reacción estará entre 0 °C y 50 °C y el tiempo de reacción será entre 10 y 18 horas.

20 Cuando el grupo protector de amino es un grupo acilo alifático opcionalmente sustituido, un grupo acilo aromático opcionalmente sustituido, un grupo alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido o un grupo metileno sustituido que forma una base de Schiff, puede eliminarse mediante tratamiento con un ácido o base en presencia de un disolvente acuoso.

25 El ácido usado para esta reacción no está particularmente limitado, mientras que sea un ácido que se usa generalmente para la eliminación del grupo protector de amino, y, por ejemplo, puede ser un ácido inorgánico tal como ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido fosfórico o ácido nítrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico, entre los que se prefiere ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético.

30 La base usada para esta reacción no está particularmente limitada, mientras que sea una base que se usa generalmente para la eliminación del grupo protector de amino, pero preferentemente se usan sales de ácido carbónico de metal alcalino tales como carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; alcóxidos metálicos tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y t-butóxido de potasio; y mezclas de amoníaco tales como amoníaco agua y amoníaco concentrado-metanol.

35 El disolvente usado para la reacción puede ser, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol o metilcellosolve; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; agua; o una mezcla de agua y cualquiera de los disolventes anteriormente mencionados, entre los que se prefieren alcoholes (el más preferente etanol).

40 La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se diferenciarán dependiendo de los compuestos de partida, el disolvente y el ácido o base usado y no están particularmente limitados, pero con el fin de inhibir subproductos, la temperatura de reacción normalmente estará entre 0 °C y 150 °C y el tiempo de reacción normalmente será 1 a 10 horas.

45 Cuando el grupo protector de amino es un grupo aralquilo opcionalmente sustituido o un grupo aralquiloalcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, generalmente se prefiere un método de contacto con un agente reductor en un disolvente inerte (preferentemente reducción catalítica a temperatura normal en presencia de un catalizador) o un método de eliminación por oxidación.

50 El disolvente inerte usado para la eliminación por reducción catalítica no está particularmente limitado, mientras que sea inerte a la reacción, y, por ejemplo, puede ser un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como tolueno, benceno o xileno; un éster tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo o carbonato de dietilo; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol o metilcellosolve; un ácido orgánico tal como ácido acético; agua; o una mezcla de cualquiera de estos disolventes con agua, entre los que se prefieren alcoholes, éteres, ácidos orgánicos y agua (lo más preferentemente alcoholes y ácidos orgánicos).

55

El catalizador usado para la eliminación por reducción catalítica es preferentemente paladio-carbono, níquel Raney, óxido de platino, negro de platino, rodio-óxido de aluminio, trifenilfosfina-cloruro de rodio o paladio-sulfato de bario.

No hay restricciones particulares a la presión, pero será generalmente de 1 a 10 atmósferas.

5 La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se diferenciarán dependiendo de los materiales de partida, catalizador y disolvente inerte, pero normalmente la temperatura de reacción estará entre 0 °C y 100 °C, y el tiempo de reacción será entre 5 minutos y 72 horas.

10 El disolvente inerte usado para la eliminación por oxidación no está particularmente limitado, mientras que no participe en la reacción, pero se prefieren disolventes orgánicos que contienen agua. Tales disolventes orgánicos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; nitrilos tales como acetonitrilo; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; cetonas tales como acetona; amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; y sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano, entre los que se prefieren hidrocarburos halogenados, éteres o sulfóxidos (lo más preferentemente hidrocarburos halogenados y sulfóxidos).

15 El agente de oxidación usado para esta reacción no está particularmente limitado, mientras que sea un agente de oxidación usado para la eliminación del grupo protector de amino, pero es preferentemente persulfato de potasio, persulfato de sodio, nitrato de amonio y cerio (CAN) o 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ).

20 La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se diferenciarán dependiendo de los compuestos de partida, agente de oxidación y disolvente, pero normalmente la temperatura de reacción estará entre 0 °C y 150 °C, y el tiempo de reacción será entre 10 minutos y 24 horas.

Cuando el grupo protector de amino es un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, el grupo protector puede eliminarse usando un ácido o base.

25 El ácido usado para esta reacción no está particularmente limitado, mientras que sea un ácido usado para la eliminación del grupo aralquilo opcionalmente sustituido como el grupo protector de amino, y, por ejemplo, puede ser un ácido de Bronsted, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico, o un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico; un ácido de Lewis tales como cloruro de cinc, tetracloruro de estaño, tricloruro de boro, trifluoruro de boro o tribromuro de boro; o una resina de intercambio de ión ácido, entre los que se prefieren ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos (lo más preferentemente ácido clorhídrico, ácido acético y ácido trifluoroacético).

30 La base usada para la reacción no está particularmente limitada, mientras que sea una base generalmente usada para la eliminación del grupo aralquilo opcionalmente sustituido como el grupo protector de amino, pero es preferentemente un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de litio, carbonato sódico o carbonato de potasio; hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico; un alcóxido de metal tal como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio o t-butóxido de potasio; o una mezcla de amoniaco tal como amoniaco acuoso o amoniaco concentrado-metanol.

35 El disolvente inerte usado para la primera etapa de la reacción no está particularmente limitado, mientras que sea inerte a la reacción, y como ejemplos pueden mencionarse hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metilcellosolve; amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; agua; y mezclas de los disolventes anteriormente mencionados, entre los que se prefieren éteres, alcoholes y agua (lo más preferentemente dioxano, tetrahydrofurano, etanol o agua).

La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los compuestos de partida y el ácido y disolvente usados, pero generalmente estará entre -20 °C y la temperatura de ebullición (preferentemente entre 0 °C y 100 °C).

40 El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los compuestos de partida, el ácido y disolvente inerte usados y la temperatura de reacción, pero generalmente estará entre 15 minutos y 48 horas (preferentemente entre 30 minutos y 20 horas).

45 Cuando el grupo protector de amino es un grupo alquinoxicarbonilo opcionalmente sustituido, normalmente la eliminación puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un ácido o base, bajo las mismas condiciones que la reacción de eliminación cuando el grupo protector de amino es un grupo acilo alifático opcionalmente sustituido, un grupo acilo aromático opcionalmente sustituido, un grupo alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido o un grupo metileno sustituido que forma una base de Schiff.

En el caso de un grupo alloxycarbonilo, es particularmente conveniente emplear un método de eliminación usando paladio y trifenilfosfina o níquel-tetracarbonilo, ya que la eliminación puede llevarse a cabo con algunos subproductos.

5 Cuando el grupo protector de amino es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, grupo alqueno opcionalmente sustituido o grupo sulfonilo opcionalmente sustituido, normalmente la eliminación puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un ácido o base, bajo las mismas condiciones que la reacción de eliminación cuando el grupo protector de amino es un grupo acilo alifático, un grupo acilo aromático, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo metileno sustituido que forma una base de Schiff.

10 Cuando el grupo protector de hidroxilo es, por ejemplo, un grupo sililo opcionalmente sustituido tal como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo o t-butildifenilsililo, se eliminará normalmente mediante tratamiento con un compuesto generador de aniones fluoruro tal como fluoruro de tetrabutamonio, ácido fluorhídrico, ácido fluorhídrico-piridina o fluoruro de potasio, o con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico, o un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico.

15 Para la eliminación con anión fluoruro, puede añadirse un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético o ácido propiónico para acelerar la reacción.

20 El disolvente inerte usado para la reacción no está particularmente limitado, mientras que sea inerte a la reacción, pero es preferentemente un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; un nitrilo tal como acetonitrilo o isobutironitrilo; un ácido orgánico tal como ácido acético; agua; o una mezcla de estos disolventes.

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se diferenciarán dependiendo de los compuestos de partida, catalizador y disolvente inerte usados, pero generalmente la temperatura de reacción estará entre 0 °C y 100 °C (preferentemente entre 10 °C y 50 °C) y el tiempo de reacción será 1 a 24 horas.

25 Cuando el grupo protector de hidroxilo es un grupo aralquilo opcionalmente sustituido o un grupo aralquilloxicarbonilo opcionalmente sustituido, generalmente se prefiere un método de contacto con un agente reductor en un disolvente inerte (preferentemente reducción catalítica a temperatura normal en presencia de un catalizador) o un método de eliminación usando un agente de oxidación.

30 El disolvente inerte usado para la eliminación por reducción catalítica no está particularmente limitado, mientras que no participe en la reacción, y como ejemplos pueden mencionarse hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno y xileno; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metilcellosolve; amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y triamida hexametilfosfórica; ácidos alifáticos tales como ácido fórmico y ácido acético; agua; y mezclas de estos disolventes, entre los que se prefieren alcoholes (lo más preferentemente metanol y etanol).

35 No hay restricciones particulares al catalizador usado para la eliminación por reducción catalítica, mientras que sea uno comúnmente usado para la eliminación del grupo protector de hidroxilo por reducción catalítica, y como ejemplos pueden mencionarse paladio-carbono, negro de paladio, níquel Raney, óxido de platino, negro de platino, rodio-óxido de aluminio, trifenilfosfina-cloruro de rodio o paladio-sulfato de bario, entre los que se prefiere paladio-carbono.

No hay restricciones particulares a la presión, pero será generalmente de 1 a 10 atmósferas.

45 La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se diferenciarán dependiendo de los compuestos de partida, catalizador y disolvente inerte, pero normalmente la temperatura de reacción estará entre 0 °C y 100 °C (preferentemente entre 20 °C y 70 °C) y el tiempo de reacción será entre 5 minutos y 48 horas (preferentemente entre 1 hora y 24 horas).

50 El disolvente inerte usado para la eliminación por oxidación no está particularmente limitado, mientras que no participe en la reacción, pero es preferentemente un disolvente que contiene agua, y pueden mencionarse como ejemplos cetonas tales como acetona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; nitrilos tales como acetonitrilo; éteres tales como éter dietílico, tetrahydrofurano y dioxano; amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; y sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo.

55 El agente de oxidación usado para esta reacción no está particularmente limitado, mientras que sea un agente de oxidación usado para la eliminación del grupo protector de hidroxilo, pero es preferentemente persulfato de potasio, persulfato de sodio, nitrato de amonio y cerio (CAN) o 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ).

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se diferenciarán dependiendo de los compuestos de partida, agente de oxidación y disolvente inerte, pero normalmente la temperatura de reacción estará entre 0 °C y 150 °C, y el tiempo de reacción será entre 10 minutos y 24 horas.

5 La eliminación también puede llevarse a cabo mediante reacción con un metal alcalino tal como metal litio o metal sodio en líquido amoníaco o un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol o metilcellosolve, a una temperatura de entre -78 °C y 0 °C.

La eliminación también puede llevarse a cabo usando cloruro de aluminio-yoduro de sodio o un yoduro de alquilsililo tal como yoduro de trimetilsililo, en un disolvente inerte.

10 El disolvente inerte usado en esta reacción no está particularmente limitado, mientras que no participe en la reacción, pero es preferentemente un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, cloroforno o tetracloruro de carbono; un nitrilo tal como acetonitrilo; o una mezcla de estos disolventes.

15 La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se diferenciarán dependiendo de los compuestos de partida y el disolvente inerte, pero normalmente la temperatura de reacción estará entre 0 °C y 50 °C y el tiempo de reacción será entre 5 minutos y 72 horas.

Cuando el grupo protector de hidroxilo es un grupo acilo alifático, un grupo acilo aromático o un grupo alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido, puede eliminarse mediante tratamiento con una base en un disolvente inerte.

20 No hay restricciones particulares a la base usada para esta reacción, mientras que sea una base generalmente usada para la eliminación del grupo protector de hidroxilo, y, por ejemplo, puede ser una sal de ácido carbónico de metal alcalino tal como carbonato de litio, carbonato sódico o carbonato de potasio; un hidrogenocarbonato alcalino tal como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio; hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico; un alcóxido de metal tal como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio o t-butóxido de potasio; o una mezcla de amoníaco tal como amoníaco acuoso o amoníaco concentrado-metanol, entre los que se prefieren hidróxidos de metales alcalinos, alcóxidos metálicos y mezclas de amoníaco (lo más preferentemente hidróxidos de metales alcalinos y alcóxidos de metal).

25

30 El disolvente inerte usado para esta reacción no está particularmente limitado, mientras que se use generalmente para la reacción de hidrólisis, pero es preferentemente un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol o metilcellosolve; agua; o una mezcla de estos disolventes.

35 La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se diferenciarán dependiendo de los compuestos de partida y la base y disolvente inerte usados, pero con el fin de inhibir subproductos, la temperatura de reacción normalmente estará entre -20 °C y 150 °C, y el tiempo de reacción normalmente será 1-10 horas.

Cuando el grupo protector de hidroxilo es alcóximetilo opcionalmente sustituido, alquiltiometilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiraniolo, tetrahidrotiopiraniolo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo o etilo opcionalmente sustituido tal como 1-etoxietilo, normalmente se eliminará mediante tratamiento con un ácido en un disolvente inerte.

40 No hay restricciones particulares al ácido usado para esta reacción, mientras que sea un ácido usado para la eliminación del grupo protector de hidroxilo, pero normalmente pueden mencionarse los compuestos generalmente usados como ácidos de Bronsted o ácidos de Lewis, y se prefieren ácidos de Bronsted que incluyen cloruro de hidrógeno; ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; o ácidos de Lewis tales como trifluoruro de boro, mientras que también pueden usarse resinas de intercambio de catión fuerte de ácido tales como DOWEX 50W.

45

50 No hay restricciones particulares al disolvente inerte usado para esta reacción, mientras que sea inerte a la reacción, y, por ejemplo, pueden mencionarse hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroforno, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metilcellosolve; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, isoforona y ciclohexanona; agua; y mezclas de estos disolventes, entre los que se prefieren éteres y alcoholes (lo más preferentemente tetrahidrofurano y metanol).

55

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se diferenciarán dependiendo del compuesto de partida y el ácido y disolvente inerte usados, pero normalmente la temperatura de reacción estará entre -10 °C y 200 °C (preferentemente entre 0 °C y 150 °C) y el tiempo de reacción será entre 5 minutos y 48 horas (preferentemente entre 30 minutos y 10 horas).

- 5 Cuando el grupo protector de hidroxilo es un grupo alquenoiloxicarbonilo opcionalmente sustituido o grupo sulfonilo opcionalmente sustituido, normalmente la eliminación puede llevarse a cabo mediante tratamiento con una base, bajo las mismas condiciones que la reacción de eliminación cuando el grupo protector de hidroxilo es el grupo acilo alifático opcionalmente sustituido, grupo acilo aromático opcionalmente sustituido o grupo alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido anteriormente mencionados.

- 10 En el caso de un grupo aliloxicarbonilo, es particularmente conveniente emplear un método de eliminación usando paladio y trifenilfosfina o hexafluorofosfato de bis(metildifenilfosfina)(1,5-ciclooctadieno)iridio (I), ya que la eliminación puede llevarse a cabo con algunos subproductos.

- 15 Cuando el grupo protector de carboxilo es un grupo alquilo inferior, un grupo alquenoil inferior o un grupo alquinoil inferior, o un grupo sililo opcionalmente sustituido, o cuando el compuesto se ha convertido en un orto-éster con el fin de protección, se prefiere un método de eliminación mediante tratamiento con un ácido o base, o usando una enzima.

No hay restricciones particulares al ácido usado para esta reacción, mientras que se use para la eliminación del grupo protector de carboxilo, y, por ejemplo, puede ser ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido bromhídrico.

- 20 No hay restricciones particulares a la base usada para esta reacción, mientras que se use para la eliminación del grupo protector de carboxilo, y, por ejemplo, puede ser un carbonato de metal alcalino tal como carbonato sódico o carbonato de potasio; hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico; o amoniaco concentrado-metanol disolución, entre los que se prefiere hidróxido sódico.

La isomerización puede producirse con hidrólisis usando una base.

- 25 No hay restricciones particulares a la enzima usada para la reacción, mientras que sea una enzima usada para la eliminación del grupo protector de carboxilo, y, por ejemplo, puede ser una lipasa o una esterasa.

El disolvente usado para esta reacción puede ser, por ejemplo, agua, un alcohol tal como metanol, etanol o n-propanol; un éter tal como tetrahidrofurano o dioxano; o una mezcla de cualquiera de estos disolventes con agua, entre los que se prefiere un alcohol (lo más preferentemente metanol).

- 30 La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se diferenciarán dependiendo de los compuestos de partida, el disolvente y los reactivos usados y no están particularmente limitados, pero con el fin de inhibir subproductos, la temperatura de reacción normalmente estará entre 0 °C y 220 °C, y el tiempo de reacción normalmente será entre 30 minutos y 10 horas.

- 35 Cuando el grupo protector de carboxilo sea un grupo aralquilo opcionalmente sustituido o grupo haloalquilo inferior, normalmente se eliminará mediante reducción en un disolvente.

- 40 El método de reducción es preferentemente un método por reducción química con cinc-ácido acético cuando el grupo protector de carboxilo es un grupo haloalquilo inferior, y cuando es un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, el método puede ser uno de reducción catalítica usando un catalizador tal como paladio-carbono o platino, o un método de reducción química usando un sulfuro de metal alcalino tal como sulfuro de potasio o sulfuro de sodio.

El disolvente usado no está particularmente limitado, mientras que no participe en la reacción, pero se prefieren alcoholes tales como metanol y etanol; éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano; ácidos alifáticos tales como ácido acético; y mezclas de estos disolventes con agua.

- 45 La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se diferenciarán dependiendo de los compuestos de partida, el disolvente y el método de reducción, pero normalmente la temperatura de reacción estará entre 0 °C y aproximadamente temperatura ambiente y el tiempo de reacción será entre 5 minutos y 12 horas.

Si el grupo carbonilo se ha protegido por conversión dando un cetal cíclico o acíclico formado usando, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, isopropanol o dietilenglicol o un tiol tal como metanotiol, etanotiol o propanoditiol, puede usarse un ácido para la reconversión en un grupo carbonilo.

- 50 El ácido usado para esta reacción no está particularmente limitado, mientras que sea un ácido generalmente usado para la reconversión en un grupo carbonilo a partir de un cetal cíclico o acíclico formado con el fin de proteger el grupo carbonilo, y, por ejemplo, puede ser un ácido de Bronsted, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico, o un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido

trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico; un ácido de Lewis tales como cloruro de cinc, tetracloruro de estaño, tricloruro de boro, trifluoruro de boro o tribromuro de boro; o una resina de intercambio de ión ácido, entre los que se prefieren ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos (lo más preferentemente ácido clorhídrico y ácido p-toluenosulfónico).

5 No hay restricciones particulares al disolvente inerte usado para la primera etapa de la reacción, mientras que sea inerte a la reacción, y como ejemplos pueden mencionarse hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metilcellosolve; amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; agua; y mezclas de estos disolventes, entre los que se prefieren éteres, alcoholes y agua (lo más preferentemente acetona, tetrahidrofurano y agua).

10 La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los compuestos de partida y el ácido y disolvente usados, pero normalmente estará entre -20 °C y el punto de ebullición (preferentemente entre 0 °C y 100 °C).

El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los compuestos de partida, el ácido y disolvente inerte usados y la temperatura de reacción, pero normalmente será entre 5 minutos y 48 horas, (preferentemente entre 10 minutos y 24 horas).

15 En el caso de un cetal cíclico o acíclico formado usando un tiol, es particularmente conveniente emplear un método de eliminación usando una sustancia tal como níquel Raney o nitrato de plata.

En el caso de conversión en un cetal cíclico usando, por ejemplo, formalina o acetona como protección de un diol, puede usarse un ácido para la reconversión en el diol.

20 El ácido usado para esta reacción no está particularmente limitado, mientras que sea un ácido generalmente usado para la reconversión en un diol a partir de un cetal cíclico o acíclico formado con el fin de proteger el diol, y, por ejemplo, puede ser un ácido de Bronsted, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o ácido fosfórico, o un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico; un ácido de Lewis tal como cloruro de cinc, tetracloruro de estaño, tricloruro de boro, trifluoruro de boro o tribromuro de boro; o una resina de intercambio de ión ácido, entre los que se prefieren ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos (lo más preferentemente ácido clorhídrico y ácido p-toluenosulfónico).

25 No hay restricciones particulares al disolvente inerte usado para la primera etapa de la reacción, mientras que sea inerte a la reacción, y como ejemplos pueden mencionarse hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metilcellosolve; amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; agua; y mezclas de estos disolventes, entre los que se prefieren éteres, alcoholes y agua (lo más preferentemente acetona, tetrahidrofurano y agua).

30 La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los compuestos de partida y el ácido y disolvente usados, pero normalmente estará entre -20 °C y el punto de ebullición (preferentemente entre 0 °C y 100 °C).

35 El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los compuestos de partida, el ácido y disolvente inerte usados y la temperatura de reacción, pero normalmente será entre 5 minutos y 48 horas (preferentemente entre 10 minutos y 24 horas).

La eliminación de los grupos protectores para grupos amino, hidroxilo, carbonilo y/o carboxilo, o un diol, puede llevarse a cabo en un orden apropiado, para la reacción de eliminación deseada.

40 Después de completarse las reacciones de cada uno de los métodos y etapas descritos anteriormente, el compuesto objetivo de cada etapa puede recuperarse de la mezcla de reacción según procedimientos convencionales.

45 Por ejemplo, cuando la mezcla de reacción completa es un líquido, puede devolverse a temperatura ambiente si fuera necesario, o enfriarse sobre hielo, luego permitir la neutralización de un ácido, un álcali, un agente de oxidación o un agente reductor, si fuera necesario, y entonces puede añadirse agua y un disolvente orgánico tal como acetato de etilo que es inmiscible con agua y que no reacciona con el compuesto objetivo, y se separa la capa que contiene el compuesto objetivo. A continuación, puede añadirse un disolvente que es inmiscible con la capa resultante y que no reacciona con el compuesto objetivo, y la capa que contiene el compuesto objetivo puede

lavarse y separarse. Si la capa es una fase orgánica, puede secarse usando un desecante tal como sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro, el disolvente puede separarse por destilación para recuperar el compuesto objetivo. Si la capa es una fase acuosa, puede desalarse eléctricamente y entonces liofilizarse para recuperar el compuesto objetivo.

- 5 Cuando el mezcla de reacción completa es un líquido, si es posible, las sustancias distintas del compuesto objetivo (por ejemplo, disolventes, reactivos, etc.) pueden separarse simplemente por destilación a presión atmosférica o a presión reducida para recuperar el compuesto objetivo.

- 10 Cuando el compuesto objetivo solo precipita como un sólido, o cuando la mezcla de reacción completa es un líquido y el compuesto objetivo solo precipita como un sólido durante el procedimiento de recuperación, el compuesto objetivo puede primero filtrarse por un método de filtración y lavarse el compuesto objetivo con un disolvente orgánico o inorgánico adecuado y secarse para permitir el tratamiento de las aguas madres del mismo modo que cuando la mezcla de reacción completa es un líquido, con el fin de recuperar el compuesto objetivo.

- 15 Cuando solo el reactivo o catalizador está presente en forma sólida, o cuando el mezcla de reacción completa es un líquido y el reactivo o catalizador solo precipita como un sólido durante el procedimiento de recuperación, con el compuesto objetivo disuelto en la disolución, el reactivo o catalizador puede ser primero filtrarse por un método de filtración y lavarse el reactivo o catalizador filtrado con un disolvente orgánico o inorgánico adecuado, y entonces combinarse los líquidos de lavado obtenidos como las aguas madres y tratarse la mezcla obtenida del mismo modo que cuando la mezcla de reacción completa es un líquido, con el fin de recuperar el compuesto objetivo.

- 20 Particularmente cuando sustancias distintas del compuesto objetivo en la mezcla de reacción no inhiben la reacción de la etapa posterior, la mezcla de reacción puede usarse directamente para la etapa posterior sin aislamiento del compuesto objetivo.

La pureza del compuesto objetivo recuperado por el método descrito anteriormente puede mejorarse empleando apropiadamente un método de recristalización, método de cromatografía o método de destilación.

- 25 Cuando el compuesto objetivo recuperado es un sólido, normalmente será posible mejorar la pureza del compuesto objetivo por recristalización. Para la recristalización, puede usarse un solo disolvente o múltiples disolventes que no reaccionan con el compuesto objetivo. Específicamente, el compuesto objetivo se disuelve primero en el único o múltiples disolventes que no reaccionan con él, tanto a temperatura ambiente como con calentamiento. La disolución resultante tanto se enfría sobre hielo como se deja reposar a temperatura ambiente para la cristalización del compuesto objetivo en la mezcla.

- 30 Cuando el compuesto objetivo recuperado es un líquido o un sólido, la pureza del compuesto objetivo puede mejorarse por cualquiera de diversos métodos de cromatografía. Puede usarse un gel de sílice de ácido débil tal como el gel de sílice 60 (340-400 de malla) por Merck Co. o BW-300 (300 de malla) por Fuji Silysia Chemical Ltd. en la mayoría de los casos. Cuando el compuesto objetivo es básico y la adsorción es demasiado fuerte sobre los geles de sílice anteriormente mencionados, puede usarse gel de sílice de recubrimiento de propilamina (200-300 de malla) por Fuji Silysia Chemical Ltd. o similares. Cuando el compuesto objetivo es dipolar o debe eluirse con un disolvente polar tal como metanol, puede usarse NAM-200H o NAM-300H por Nam Research Co. Estos geles de sílice pueden usarse para la elución del compuesto objetivo con un único disolvente o múltiples disolventes que no reaccionan con el compuesto objetivo, seguido de separación por destilación del disolvente, para dar el compuesto objetivo con pureza mejorada.

- 40 Cuando el compuesto objetivo recuperado es un líquido, su pureza puede mejorarse por un método de destilación. Para la destilación, el compuesto objetivo se somete a presión reducida a temperatura ambiente o con calentamiento para separar por destilación el compuesto objetivo.

- 45 Ejemplos representativos de métodos de producción para los compuestos (1) y (100) según la presente invención se han descrito anteriormente, pero los compuestos de partida y los reactivos usados para la producción de los compuestos de la invención también pueden formar sales, hidratos o solvatos, que se diferenciarán dependiendo de los materiales de partida y disolventes usados, y no están particularmente limitados, mientras que no inhiban la reacción. Los disolventes usados también se diferenciarán dependiendo de los materiales de partida y reactivos, pero por supuesto no están particularmente limitados, mientras que disuelvan los materiales de partida hasta cierto punto y no inhiban la reacción. Cuando los compuestos (1) y (100) de la invención se obtienen en la forma libre, puede llevarse a cabo un procedimiento convencional para convertirla en una sal o hidrato que los compuestos (1) y (100) pueden formar.

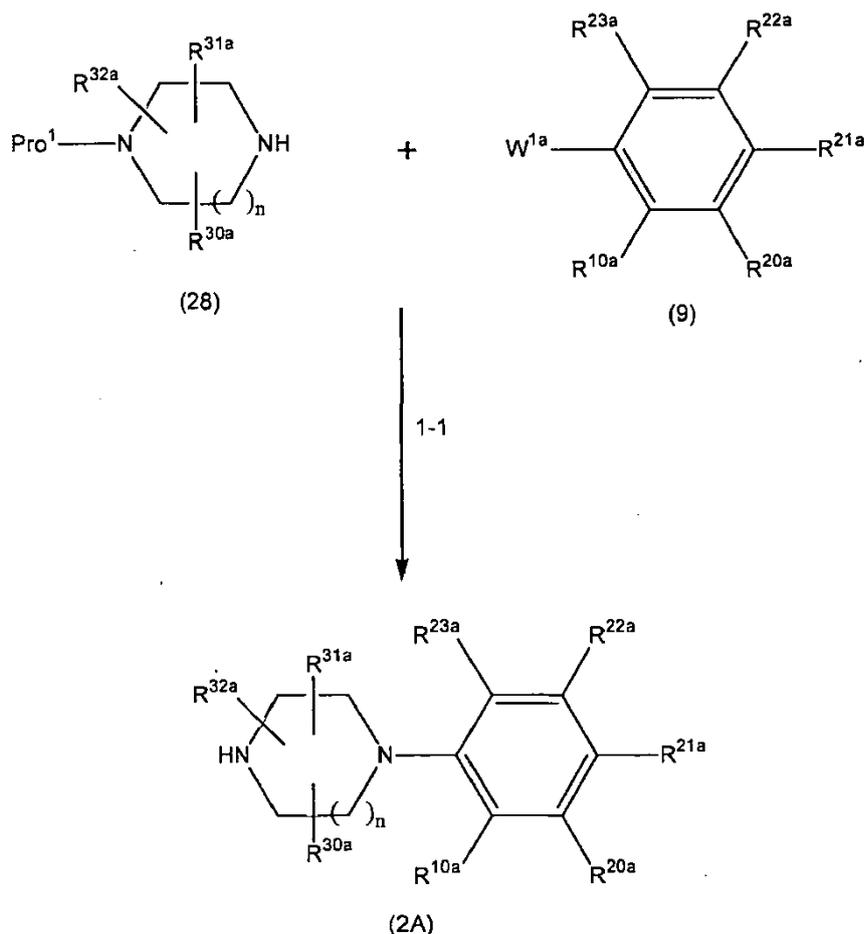
- 50 Cuando los compuestos (1) y (100) de la invención se obtienen como una sal de los compuestos (1) y (100) o un hidrato de los compuestos (1) y (100), pueden convertirse en la forma libre de los compuestos (1) y (100) según un procedimiento convencional.

- 55 Por tanto, los diversos isómeros obtenidos para los compuestos (1) y (100) según la invención (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en carbonos asimétricos, isómeros de rotación, estereoisómeros y tautómeros, etc.) pueden purificarse y aislarse usando medios de separación habituales tales como recristalización,

métodos de sales de diaestereómeros, métodos de fraccionamiento enzimático, y diversas cromatografías (por ejemplo, cromatografía en capa fina, cromatografía en columna, cromatografía de gases y similares).

- 5 Los compuestos de partida para el Método A, Método B, Método C, Método D, Método E, Método F, Método G, Método H, Método K, Método M, Método N, Método P, Método Q, Método R, Método S, Método T, Método U y Método V descritos anteriormente pueden ser compuestos comercialmente disponibles, o pueden ser fácilmente producidos a partir de compuestos comercialmente disponibles por métodos que son muy conocidos en el campo. También pueden producirse por los siguientes métodos.

Método de producción para el compuesto (2A) (Método 1-1)

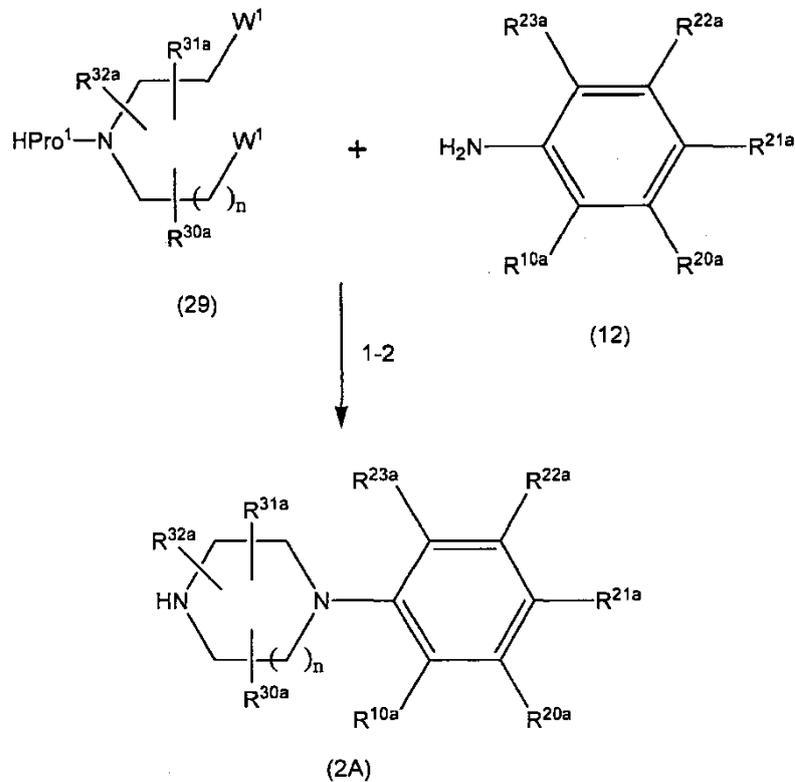


- 10 Este método es un método de producción del compuesto (2A) (el compuesto (2) anterior en el que X1 es nitrógeno) haciendo reaccionar el compuesto (28) con el compuesto (9) (aminación o amidación) en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0) o catalizador de cobre, en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un aditivo, bajo o no bajo una atmósfera de gas inerte, y entonces eliminando el grupo protector Pro1.
- 15 En este esquema, n, W1a, R10a, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a y R32a tienen las mismas definiciones que antes. Por tanto, Pro1 es un grupo protector de amino, y, por ejemplo, puede ser un grupo sililo opcionalmente sustituido tal como trimetilsililo, trietilsililo o t-butildifenilsililo, un grupo acilo alifático opcionalmente sustituido tal como formilo o acetilo, un grupo acilo aromático opcionalmente sustituido tal como benzoilo, un grupo alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido tal como etoxicarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo metileno sustituido que
- 20 forma una base de Schiff, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido tal como bencilo, 4-metoxibencilo o 4-nitrobencilo, un grupo aralquilocarbonilo opcionalmente sustituido tal como benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo o 4-nitrobenciloxicarbonilo, un grupo alquenilocarbonilo opcionalmente sustituido tal como viniloxicarbonilo o aliloxicarbonilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alqueno opcionalmente sustituido o un grupo sulfonilo opcionalmente sustituido, preferentemente un grupo alcoxi inferior-carbonilo tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo o isobutoxicarbonilo, un grupo alcoxi inferior-carbonilo sustituido con un halógeno o trialkil inferior-sililo, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo o 2-trimetilsililetoxicarbonilo, un grupo alquenilocarbonilo tal como viniloxicarbonilo o aliloxicarbonilo, un grupo aralquilocarbonilo opcionalmente sustituido tal como benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo o 4-nitrobenciloxicarbonilo, o un grupo aralquilo opcionalmente sustituido tal como bencilo, 4-
- 25

metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2-nitrobencilo o 4-nitrobencilo, y más preferentemente bencilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo, etoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo.

El método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método F descrito anteriormente.

Método de producción para el compuesto (2A) (Método 1-2)



5

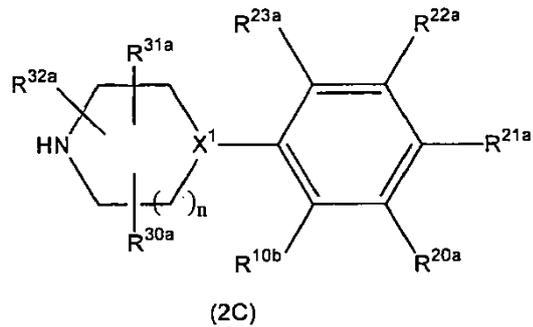
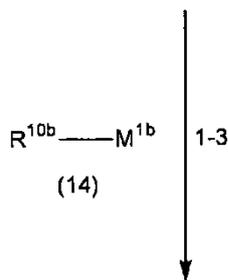
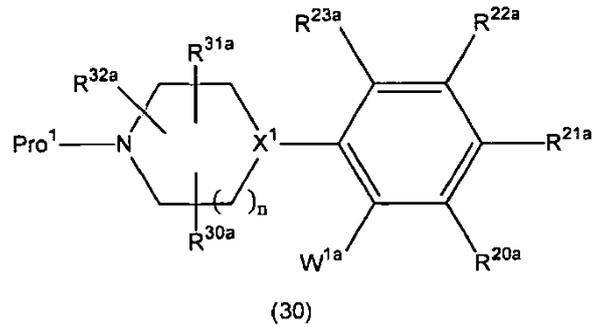
Este método es un método de producción del compuesto (2A) (el compuesto (2) anterior en el que X1 es nitrógeno) haciendo reaccionar el compuesto (29) con el compuesto (12) en un disolvente inerte o sin un disolvente, bajo o no bajo una atmósfera de gas inerte, en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un aditivo para dar el compuesto (2A), y después eliminando el grupo protector Pro1.

10 En este esquema, n, W1, R10a, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a y R32a tienen las mismas definiciones que antes.

HPro1 es hidrógeno o tiene la misma definición que el grupo Pro1 anterior.

Este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método H descrito anteriormente.

Método de producción para el compuesto (2C) (Método 1-3)



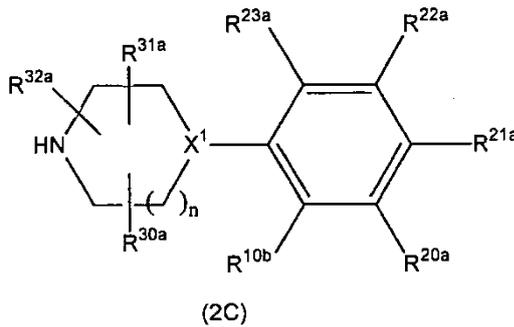
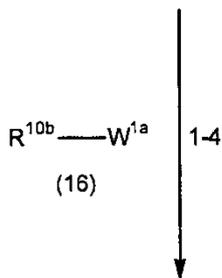
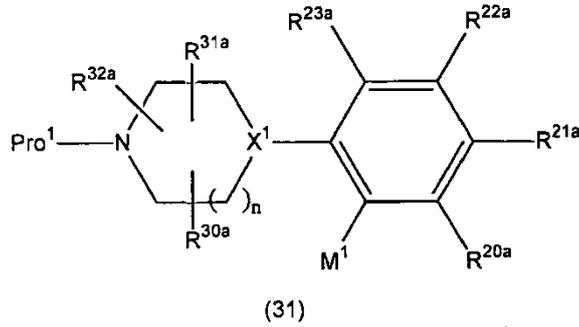
5 Este método es un método de producción del compuesto (2C) (el compuesto (2) anterior en el que R10 es R10b) haciendo reaccionar el compuesto (30) con el compuesto (14) en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0), bajo o no bajo una atmósfera de gas inerte, en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un aditivo, y entonces eliminando el grupo protector Pro1.

En este esquema, X1, n, W1a, M1b, Pro1, R10b, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a y R32a tienen las mismas definiciones que antes.

Este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método K descrito anteriormente.

10

Método de producción para el compuesto (2C) (Método 1-4)



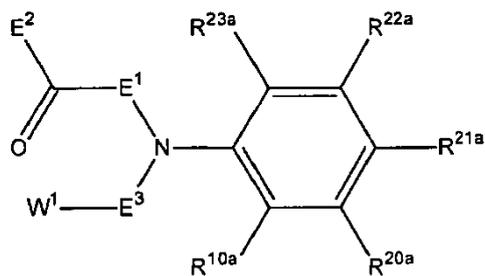
5 Este método es un método de producción del compuesto (2c) (el compuesto (2) anterior en el que R10 es R10b) haciendo reaccionar el compuesto (31) con el compuesto (16) en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0), bajo o no bajo una atmósfera de gas inerte, en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un aditivo, y entonces eliminando el grupo protector Pro1.

En este esquema, X1, n, W1a, M1, Pro1, R10b, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a y R32a tienen las mismas definiciones que antes.

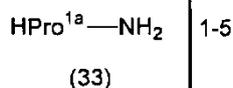
Este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método K descrito anteriormente.

10

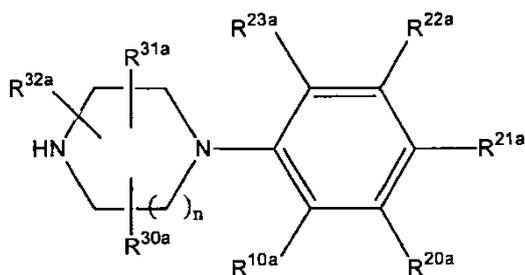
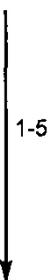
Método de producción para el compuesto (2A) (Método 1-5)



(19)



(33)



(2A)

5 Este método es un método de producción del compuesto (2A) (el compuesto (2) anterior en el que X1 es nitrógeno) haciendo reaccionar el compuesto (19) y el compuesto (33) en un disolvente inerte, en presencia de un agente reductor, en presencia o en ausencia de un ácido, en presencia o en ausencia de un aditivo, para dar el compuesto (2A), y después eliminando el grupo protector Pro1a por el método descrito anteriormente.

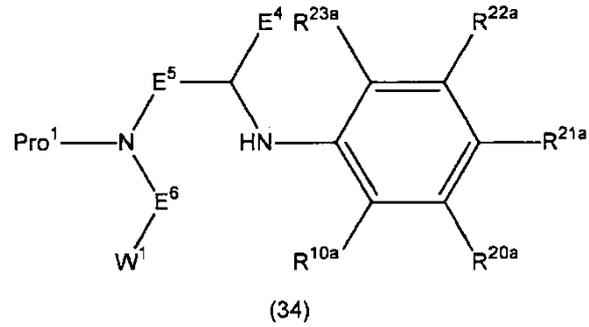
En este esquema, n, W¹, E¹, E², E³, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a} y R^{32a} tienen las mismas definiciones que antes.

Por tanto, HPro^{1a} es hidrógeno o un grupo representado por Pro^{1a} a continuación.

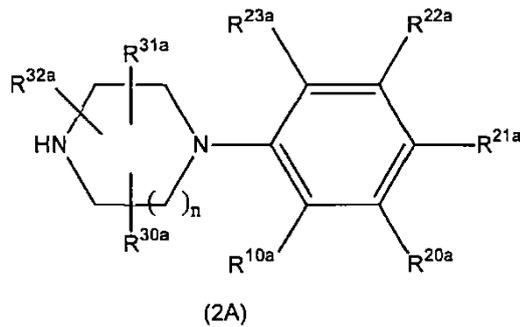
10 Grupo Pro^{1a} es un grupo aralquilo opcionalmente sustituido tal como bencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2-nitrobencilo o 4-nitrobencilo, y es preferentemente bencilo.

Este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método C descrito anteriormente.

Método de producción para el compuesto (2A) (Método 1-6)



1-6

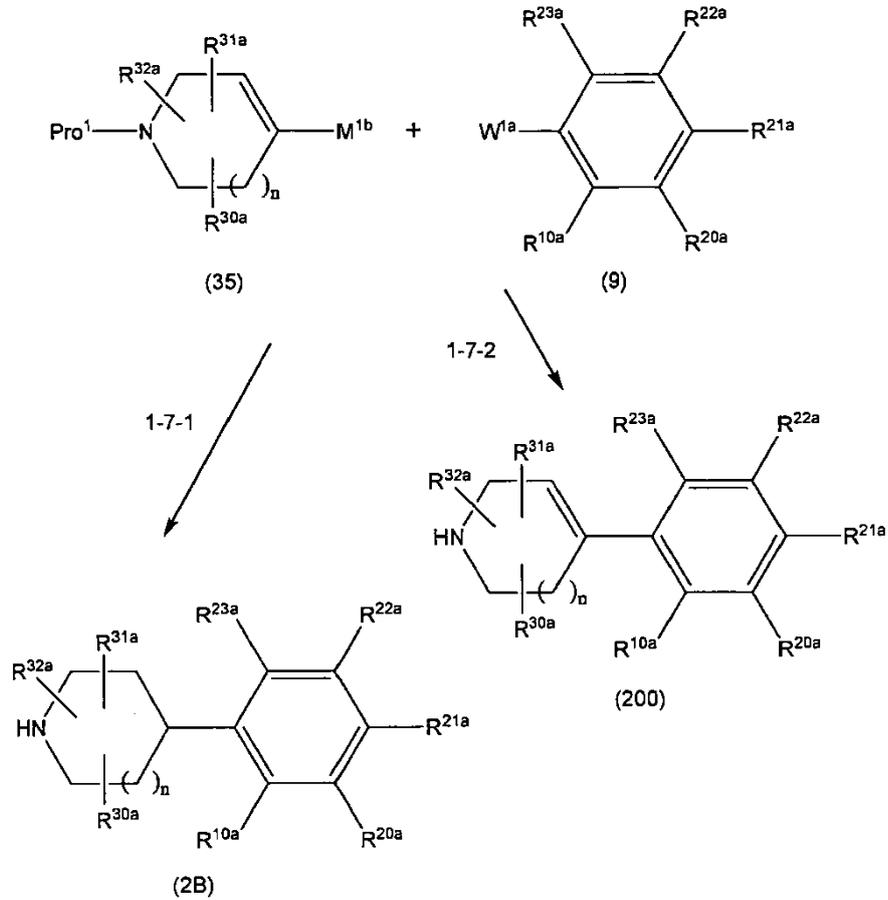


5 Este método es un método de producción del compuesto (2A) (el compuesto (2) anterior en el que X1 es nitrógeno) haciendo reaccionar una base con el compuesto (34) en un disolvente inerte, y entonces eliminando el grupo protector Pro1 por el método descrito anteriormente.

En este esquema, n, W1, Pro1, E4, E5, E6, R10a, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a y R32a tienen las mismas definiciones que antes.

Este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método A descrito anteriormente.

Método de producción para los compuestos (2B) y (200) (Método 1-7)

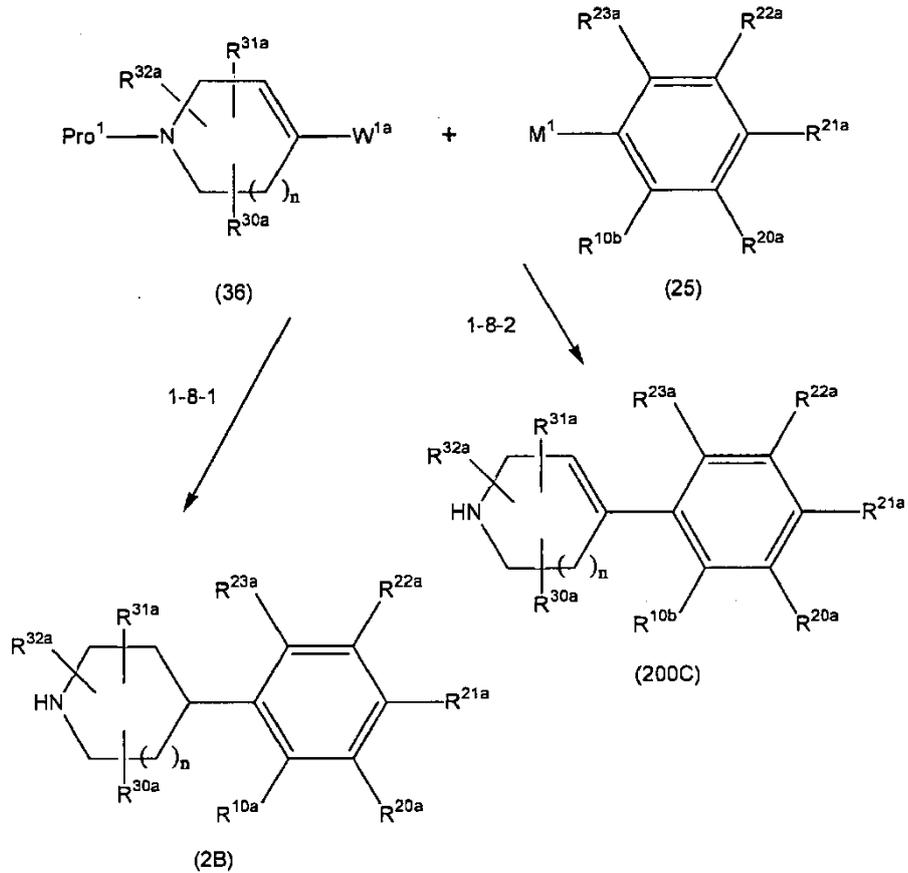


5 Este método es un método de producción del compuesto (2B) (el compuesto (2) anterior en el que X1 es CH) haciendo reaccionar el compuesto (35) con el compuesto (9) en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0), sometiéndolo a reacción de hidrogenación, y entonces eliminando el grupo protector Pro1 (Método 1-7-1), o un método de producción del compuesto (200) haciendo reaccionar el compuesto (35) con el compuesto (9) del mismo modo, entonces eliminando el grupo protector Pro1 (Método 1-7-2).

En este esquema, n, W^{1a}, M¹, Pro¹, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{30a}, R^{31a} y R^{32a} tienen las mismas definiciones que antes.

10 Este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método K descrito anteriormente, seguido de la reacción de hidrogenación de un modo similar al Método A anterior.

Método de producción para los compuestos (2B) y (200C) (Método 1-8)

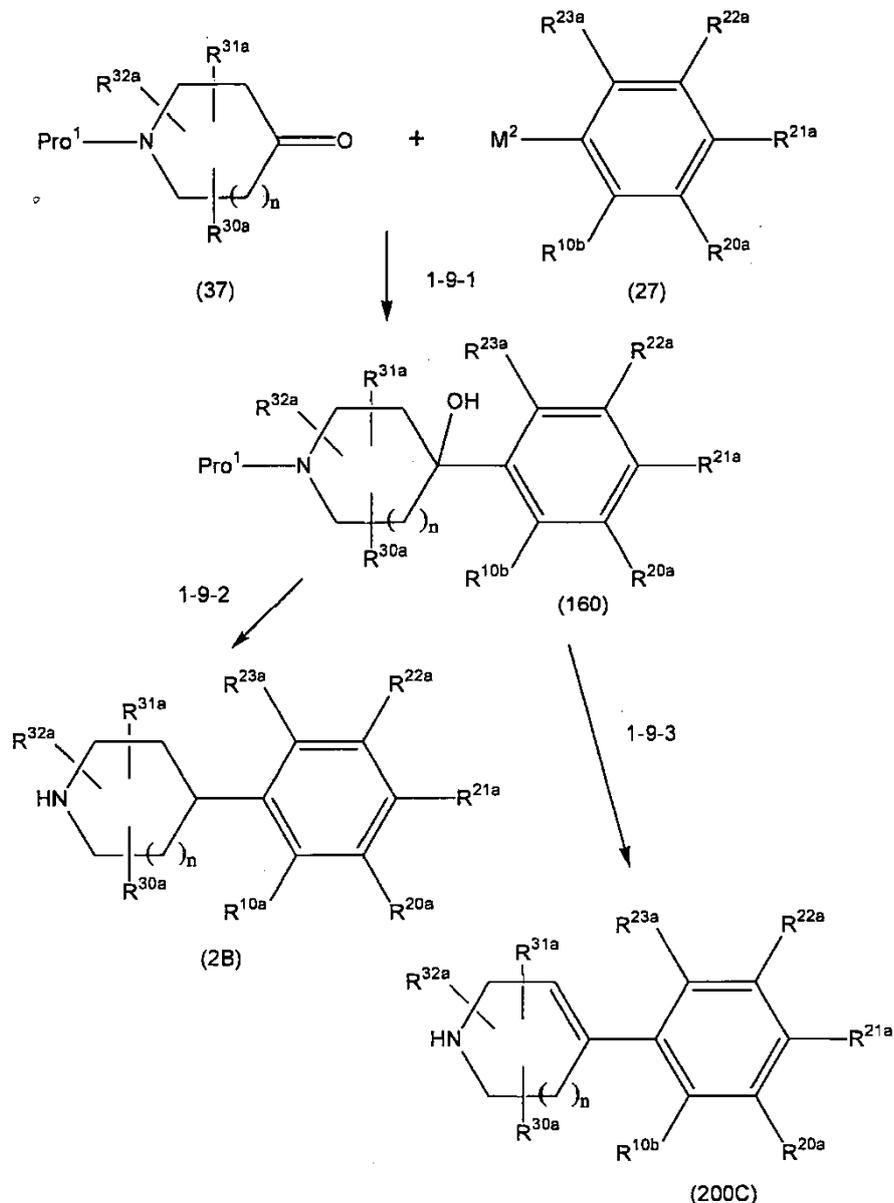


5 Este método es un método de producción del compuesto (2B) (el compuesto (2) anterior en el que X1 es CH) haciendo reaccionar el compuesto (36) con el compuesto (25) en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0), sometiéndolo a reacción de hidrogenación, y entonces eliminando el grupo protector Pro1 (Método 1-8-1), o un método de producción del compuesto (200C) (el compuesto (200) anterior en el que R10 es R10b) haciendo reaccionar el compuesto (36) con el compuesto (25) del mismo modo, entonces eliminando el grupo protector Pro1 (Método 1-8-2).

10 En este esquema, n, W1a, M1, Pro1, R10a, R10b, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a y R32a tienen las mismas definiciones que antes.

Este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método K descrito anteriormente, seguido de la reacción de hidrogenación de un modo similar al Método A anterior.

Método de producción para los compuestos (2B) y (200C) (Método 1-9)

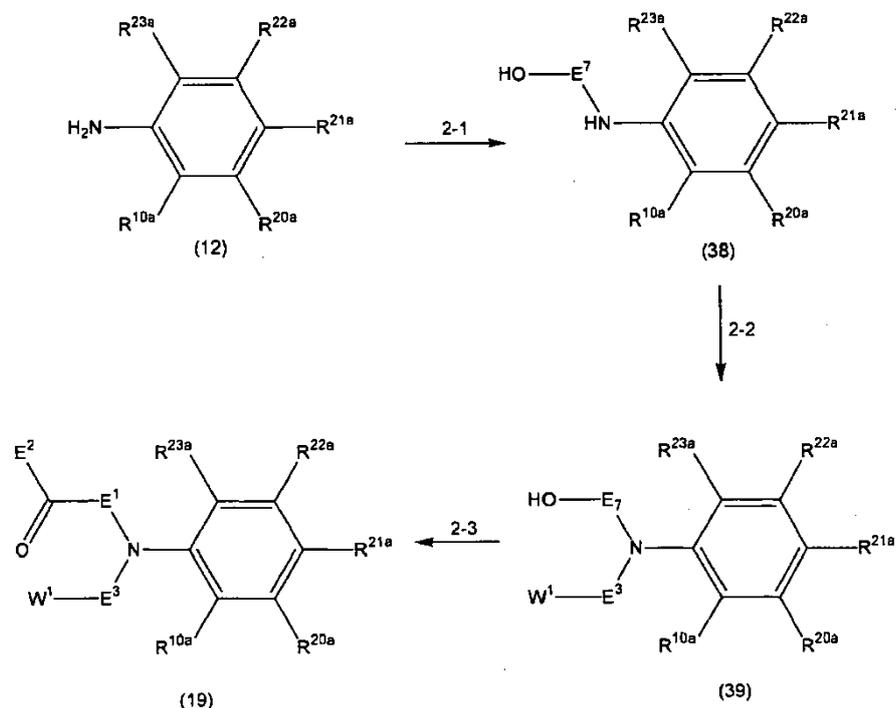


Este método es un método de producción del compuesto (2B) (el compuesto (2) anterior en el que X1 es CH) haciendo reaccionar el compuesto (37) con el compuesto (27) (es decir, un reactivo de litio o reactivo de Grignard) en un disolvente inerte, en presencia de un gas inerte para dar un aducto (160) (Etapa 1-9-1), y entonces reduciendo el hidroxilo en la posición de bencilo del aducto resultante (160) (Etapa 1-9-2), y eliminando el grupo protector Pro1, o un método de producción del compuesto (200C) (el compuesto (200) anterior en el que R10 es R10b) haciendo reaccionar del mismo modo para dar un aducto (160) (Etapa 1-9-1), entonces deshidratando el hidroxilo en la posición de bencilo del aducto resultante (160) en presencia de o en ausencia de ácido (Etapa 1-9-3), y adicionalmente eliminando el grupo protector Pro1.

En este esquema, n, M2, Pro1, R10a, R10b, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a y R32a tienen las mismas definiciones que antes.

Este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método U descrito anteriormente.

Método de producción para el compuesto (19) (Método 2)



Este método es un método de producción del compuesto (19) haciendo reaccionar un agente *N*-alquilante con el compuesto (12) en un disolvente inerte para dar el compuesto (38) (Etapa 2-1), y entonces haciendo reaccionar un agente *N*-alquilante o agente *N*-carbonilante con el compuesto (38) para dar el compuesto (39) (Etapa 2-2), y haciendo reaccionar un agente de oxidación con el compuesto (39) en presencia o en ausencia de un aditivo (Etapa 2-3).

En este esquema, W1, E1, E2, E3, R10a, R20a, R21a, R22a y R23a tienen las mismas definiciones que antes. Por tanto, E7 es un grupo adecuado para obtener el grupo deseado de fórmula E2(CO)E1-.

La Etapa 2-1 y la Etapa 2-2 pueden llevarse a cabo de un modo similar al Método A descrito anteriormente.

(Etapa 2-3)

No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono, y nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo, entre los que se prefieren hidrocarburos halogenados (particularmente diclorometano).

No hay restricciones particulares al agente de oxidación usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse ácidos crómicos tales como clorocromato de piridinio (PCC) y dicromato de piridinio (PDC), reactivo de Dess-Martin (Dess D. B., Martin J. C., J. Am. Chem. Soc., (1991), 113, 7277), o cantidades catalíticas de agentes de oxidación de sulfóxido de dimetilo tales como perrutenato de tetrapropilamonio (VII) (TPAP; Ley S. V. et al., Síntesis, (1994), 639) y sulfóxido de dimetil-cloruro de oxalilo (agente de oxidación de Swern; D. Swern et al., Synthesis, (1981), 165), en presencia de *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (NMO) como agente de oxidación auxiliar, entre los que se prefiere sulfóxido de dimetil-cloruro de oxalilo (agente de oxidación de Swern).

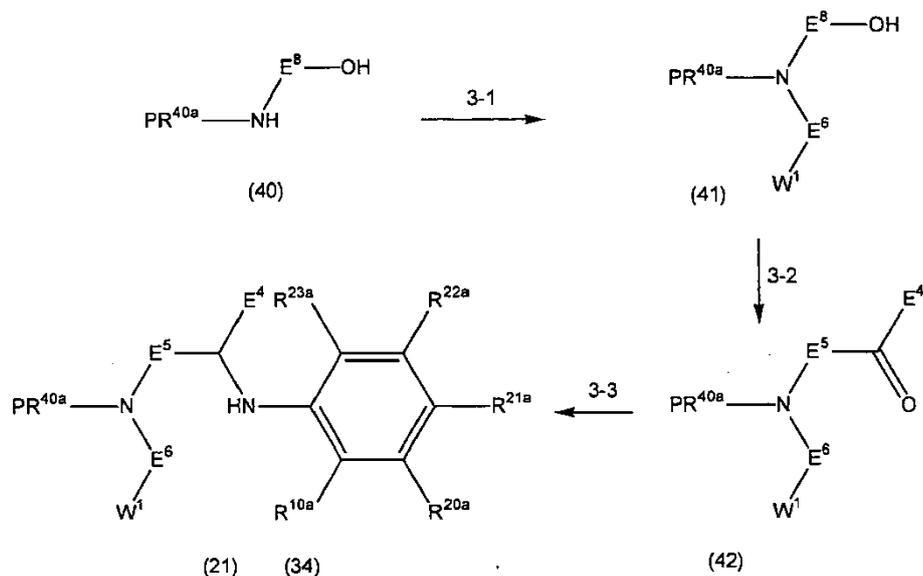
No hay restricciones particulares al aditivo usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse Celite y tamiz molecular, entre los que se prefiere tamiz molecular.

La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -80 °C y 60 °C, y está preferentemente entre -80 °C y 40 °C.

El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,1 a 100 horas, y es preferentemente 1 a 12 horas.

El compuesto (38), compuesto (39) o compuesto (19) pueden aislarse o purificarse de las mezclas de reacción obtenidas anteriormente por los métodos descritos anteriormente.

Método de producción para el compuesto (21) y el compuesto (34) (Método 3)

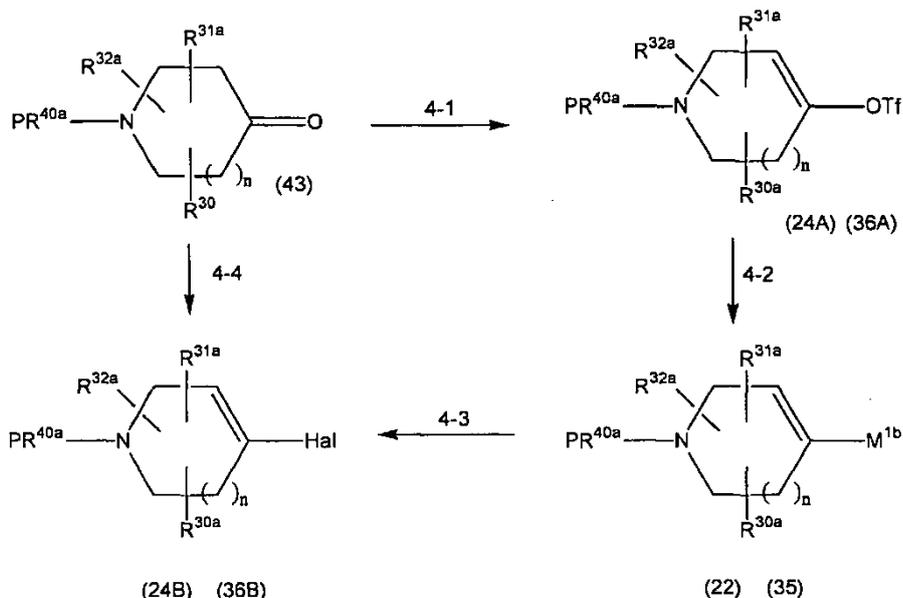


Este método es un método de producción del compuesto (21) o compuesto (34) haciendo reaccionar un agente *N*-alquilante o agente *N*-carbonilante con el compuesto (40) en un disolvente inerte para dar el compuesto (41) (Etapa 3-1), y entonces oxidando el compuesto (41) para dar el compuesto (42) (Etapa 3-2), y haciendo reaccionar el compuesto (42) con el compuesto (12) (Etapa 3-3).

En este esquema, W1, E4, E5, E6, R10a, R20a, R21a, R22a y R23a tienen las mismas definiciones que antes. Por tanto, E8 es un grupo adecuado para obtener el grupo deseado de fórmula E4(CO)E5. PR40a tiene la misma definición que R40a anterior, o es un grupo protector de amino (preferentemente *t*-butoxicarbonilo o bencilo).

La Etapa 3-1 en este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método A anterior, la Etapa 3-2 puede llevarse a cabo de un modo similar al Método 2 anterior (Etapa 2-3) y la Etapa 3-3 puede llevarse a cabo de un modo similar al Método C anterior.

Método de producción para el compuesto (24A), el compuesto (36A), el compuesto (22), el compuesto (35), el compuesto (24B) y el compuesto (36B) (Método 4)



Este método es un método de introducción de un grupo trifluorometanosulfonylo en el compuesto (43) en un disolvente inerte bajo una atmósfera de gas inerte para dar el compuesto (24A) o el compuesto (36A) (Etapa 4-1), y entonces haciendo reaccionar el compuesto (24A) o compuesto (36A) con reactivo de metal de boro o reactivo de metal de estaño en presencia de un catalizador de paladio (0) para dar el compuesto (22) o compuesto (35) (Etapa 4-2), y haciendo reaccionar el compuesto (22) o el compuesto (35) con un reactivo de halogenación, en presencia o

en ausencia de una base, para dar el compuesto (24B) o el compuesto (36B) (Etapa 4-3). El compuesto (43) también puede hacer reaccionar directamente con un agente de halogenación para producir el compuesto (24B) o el compuesto (36B) (Etapa 4-4).

En este esquema, n, R30a, R31a, R32a y PR40a tienen las mismas definiciones que antes.

5 Por tanto, Hal representa cloro, bromo o yodo.

M1b es un grupo de fórmula $B(OE^{10c})_2$ o $Sn(E^{10b})_3$ (en la que E^{10c} representa alquilo C1-6 o los dos de E^{10c} se unen juntos para formar alquileo C2-3 opcionalmente sustituido con metilo, y E^{10b} representa alquilo C1-6).

Tf es trifluorometanosulfonilo.

(Etapa 4-1)

10 No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano, entre los que se prefiere tetrahidrofurano.

Esta etapa se lleva a cabo preferentemente bajo una atmósfera de gas inerte secada. El gas inerte es preferentemente argón o nitrógeno.

15 No hay restricciones particulares a la base usada, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse amidas de metal alcalino tales como bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio y diisopropilamida de litio, entre los que se prefiere bis(trimetilsilil)amida de litio o (diisopropilamida) de litio.

20 No hay restricciones particulares al reactivo trifluorometanosulfonilante usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, pero es preferentemente bis(trifluorometanosulfonimida) de N-fenilo.

La temperatura de reacción para la enolación se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -100 y 20 °C, y está preferentemente entre -80 y -30 °C.

25 La temperatura de reacción para la conversión en un grupo saliente se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -100 °C y 50 °C, y está preferentemente entre -80 °C y 30 °C.

El tiempo de reacción para la enolación se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,1 a 5 horas, y es preferentemente 0,1 a 3 horas.

30 El tiempo de reacción para la conversión en un grupo saliente se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,1 a 24 horas, y es preferentemente 0,5 a 12 horas.

35 Además del método descrito anteriormente, el compuesto (44) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto de cetona (43) con anhídrido trifluorometanosulfónico en un disolvente inerte tal como diclorometano, en presencia de una base orgánica tal como 2,6-di-t-butil-4-metilpiridina, como se describe en David Crich et al., *Synthesis*, (2001), 2, 323, por ejemplo.

(Etapa 4-2)

(Método de producción para el compuesto (22) y el compuesto (35) como derivados de boronato)

40 No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; o sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, e hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, entre los que se prefieren sulfóxido de dimetilo y dioxano.

45 No hay restricciones particulares al catalizador metálico usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse compuestos de paladio divalente tales como cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)trifenilfosfina]paladio (II) y compuestos de paladio de valencia 0 tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, entre los que se prefiere [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II).

50 Como bases que van a usarse pueden mencionarse fenóxido de potasio, trietilamina, fosfato de potasio, carbonato de potasio y acetatos de potasio, entre los que se prefiere acetato de potasio.

El catalizador usado puede ser trifenilarsina.

La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre 50 °C y 80 °C.

5 El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 1 a 6 horas, y es preferentemente 2 a 3 horas.

(Método de producción para el compuesto (22) y el compuesto (35) como derivados de estaño)

10 No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica, y éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, entre los que se prefieren éteres (particularmente tetrahidrofurano).

No hay restricciones particulares al catalizador metálico usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse compuestos de paladio de valencia 0 tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0).

15 Como reactivos de estaño que van a usarse pueden mencionarse hexametildiastaño (IV), hexabutildiastaño (IV) y hexafenildiastaño (IV), entre los que se prefiere hexametildiastaño (IV).

La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -70 °C y 80 °C, y está preferentemente entre 50 °C y 80 °C.

20 El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 1 a 8 horas, y es preferentemente 2 a 4 horas.

Como bibliografía suplementaria que va a usarse como referencia para llevar a cabo este método puede mencionarse Kurt Ritter et al., Synthesis 1993; 735-762.

(Etapa 4-3)

25 No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono, y éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, entre los que se prefieren diclorometano, tetracloruro de carbono, éter dietílico y tetrahidrofurano.

30 No hay restricciones particulares al reactivo de halogenación usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse cloro, bromo, yodo, *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida, *N*-yodosuccinimida y cloruro de cobre, entre los que se prefieren cloro, bromo y yodo.

Cuando una base se usa, pueden mencionarse hidróxido sódico, piridina y metóxido de sodio.

35 La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -78 °C y 25 °C, y está preferentemente entre 0 °C y 25 °C.

El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 1 a 24 horas, y es preferentemente 1 a 6 horas.

(Etapa 4-4)

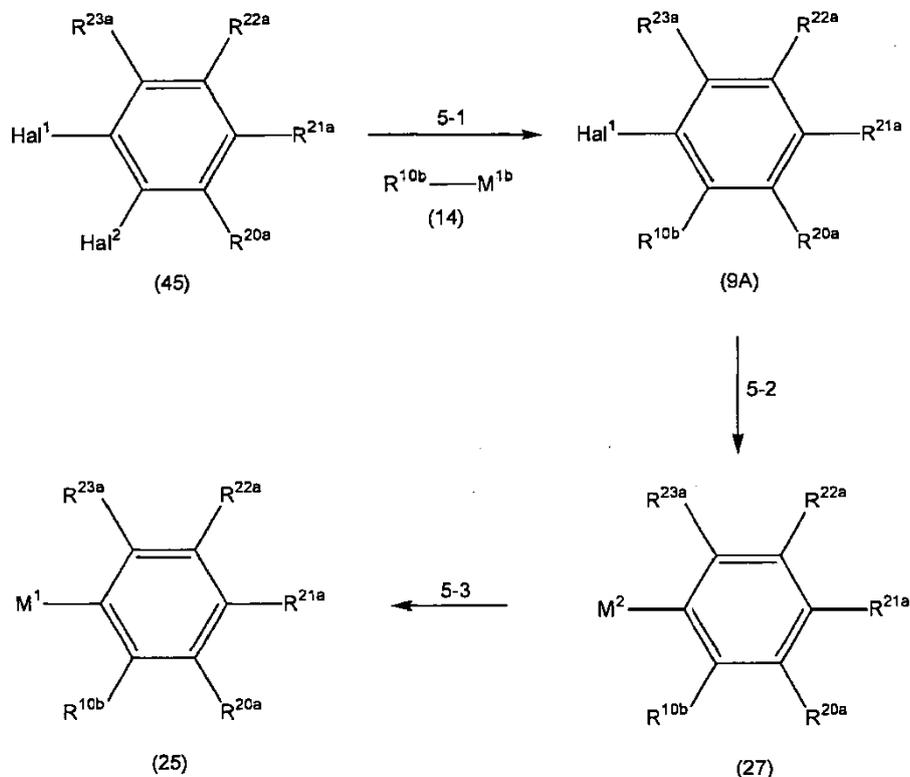
40 No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva los compuestos de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono, e hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, entre los que se prefieren cloroformo, diclorometano y tetracloruro de carbono.

45 No hay restricciones particulares al agente de halogenación usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse agentes de halogenación tales como cloro, cloruro oxálico, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, bromo, bromuro oxálico, bromuro de tionilo, tribromuro de fósforo, 2,2,2-tribromo-1,3,2-benzodioxafosfol, yodo y triyoduro de fósforo, entre los que se prefieren tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, 2,2,2-tribromo-1,3,2-benzodioxafosfol y triyoduro de fósforo.

50 La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre 0 °C y 70 °C.

El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 1 a 24 horas.

Método de producción para el compuesto (25), el compuesto (27) y el compuesto (9A) (Método 5)



- 5 En este método, el compuesto (45) se hace reaccionar con el compuesto (14) en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de paladio (0) para dar el compuesto (9A) (Etapa 5-1), y entonces el compuesto (9A) se hace reaccionar con un agente de litiación o agente productor de reactivo de Grignard para dar el compuesto (27) (Etapa 5-2) y el compuesto (27) se hace reaccionar con un reactivo de metal de boro o reactivo de metal de estaño para producir el compuesto (25) (Etapa 5-3).
- 10 En este esquema, M1, M1b, M2, R10b, R20a, R21a, R22a y R23a tienen las mismas definiciones que antes.
Hal1 es cloro o bromo, y Hal2 es yodo cuando Hal1 es bromo, y bromo o yodo cuando Hal1 es cloro.
La Etapa 5-1 de este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método K anterior.
(Etapa 5-2)
Esta etapa se diferenciará dependiendo de la naturaleza de M2.
- 15 (Etapa de producción de reactivo de Grignard)
En esta etapa, el compuesto (9A) se hace reaccionar directamente con metal magnesio en un disolvente inerte (método directo), o se lleva a cabo la reacción de intercambio magnesio-halógeno entre el compuesto (9A) y otro reactivo de Grignard (método indirecto) para producir el compuesto (27) (es decir, un reactivo de Grignard).
(1) Método directo
- 20 No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, y amidas fosfóricas tales como triamida hexametilfosfórica, entre los que se prefieren éteres (particularmente éter dietílico y tetrahidrofurano).
- 25 El método de reacción puede realizarse según un procedimiento común, y específicamente metal magnesio se suspende en el disolvente bajo una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón, en presencia o en ausencia de una cantidad catalítica de yodo o dibromoetano como agente de activación, y el compuesto (9A) se

añade lentamente al sistema de reacción. Tras completarse la reacción, el compuesto (27) se produce en el sobrenadante, y normalmente se usa para la siguiente etapa sin aislamiento.

La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -20 °C y 150 °C, y está preferentemente entre 0 °C y 100 °C.

- 5 El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 1 a 10 horas.

(2) Método indirecto

El disolvente usado, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción son los mismos que para el método directo.

- 10 El método de reacción puede llevarse a cabo según un procedimiento común, pero también puede producirse el compuesto (27) (es decir, un compuesto de magnesio orgánico) haciendo reaccionar el compuesto de halógeno (9A) con bromuro de isopropilmagnesio o similares bajo una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón. El compuesto (27) resultante se usa normalmente para la siguiente etapa sin aislamiento.

(Etapa de litación)

- 15 En esta etapa, se lleva a cabo la reacción de intercambio litio-halógeno entre el compuesto de halógeno (9A) y otro reactivo de alquil-litio en un disolvente inerte, bajo una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno o argón, para producir un reactivo de aril-litio (27).

- 20 No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, y amidas fosfóricas tales como triamida hexametilfosfórica, entre los que se prefieren éteres (particularmente éter dietílico y tetrahidrofurano).

No hay restricciones particulares al reactivo de alquil-litio usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse compuestos de alquil-litio tales como n-butil-litio, sec-butil-litio y t-butil-litio, entre los que se prefiere n-butil-litio.

- 25 La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -100 °C y 0 °C.

El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será entre 10 minutos y 2 horas.

El compuesto (27) resultante se usa normalmente para la siguiente etapa sin aislamiento.

- 30 (Etapa 5-3)

Esta etapa se diferenciará dependiendo de la naturaleza de M1.

(Etapa para la producción de un reactivo de ácido borónico)

En esta etapa, el agente de litio o reactivo de Grignard (27) producido en la Etapa 5-2 se hace reaccionar con un reactivo de borato mencionado más adelante para producir un compuesto reactivo de ácido borónico (25).

- 35 No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, y amidas fosfóricas tales como triamida hexametilfosfórica, entre los que se prefieren éteres (particularmente éter dietílico y tetrahidrofurano).

- 40 No hay restricciones particulares al reactivo de borato usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse trialkilboratos tales como triisopropilborato y trimetilborato, entre los que se prefiere triisopropilborato.

El trialkilborato obtenido puede ser fácilmente hidrolizado en agua o cloruro de amonio acuoso para producir un compuesto reactivo de ácido borónico (25).

- 45 La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -80 °C y 50 °C, y está preferentemente entre -80 °C y 30 °C.

El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 1 a 10 horas, y es preferentemente 2 a 6 horas.

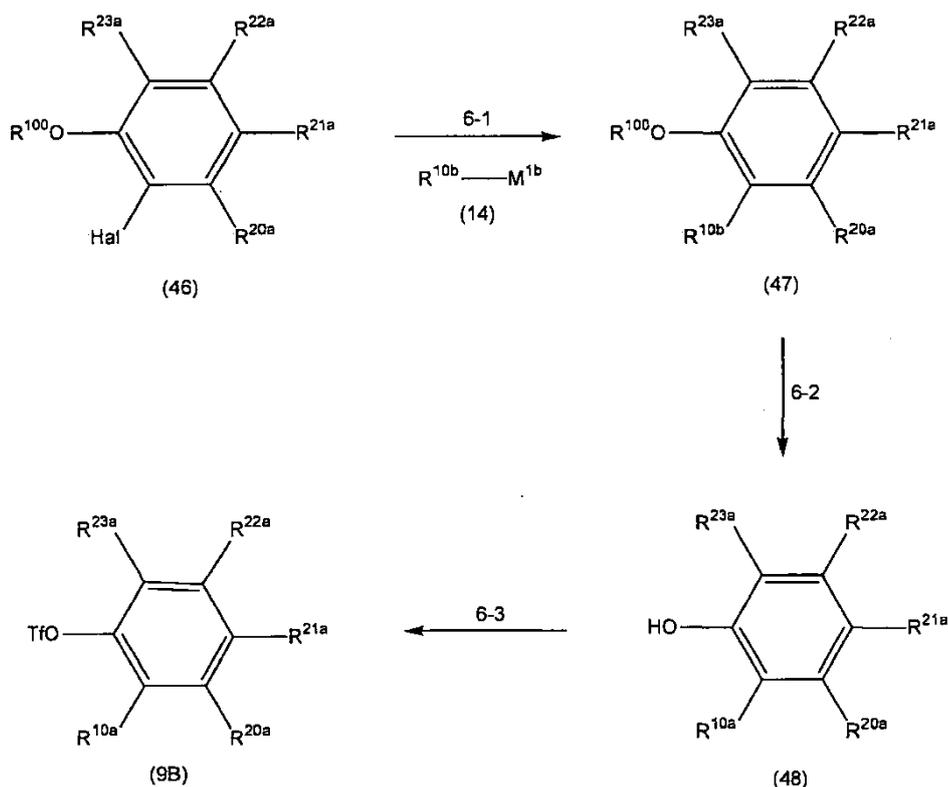
(Etapa para la producción de un reactivo de estaño)

En esta etapa, el agente de litio o reactivo de Grignard (27) producido en la Etapa 5-2 se hace reaccionar con el reactivo de trialquilestaño halogenado mencionado más adelante para producir un compuesto reactivo de estaño (25).

- 5 No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva el compuesto de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, y amidas fosfóricas tales como triamida hexametilfosfórica, entre los que se prefieren éteres (particularmente éter dietílico y tetrahidrofurano).
- 10 No hay restricciones particulares al reactivo de trialquilestaño halogenado usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse compuestos de trialquilestaño halogenados tales como cloruro de tributilestaño y cloruro de trimetilestaño, entre los que se prefiere cloruro de tributilestaño.
- 15 La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, y está preferentemente entre $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 1 a 10 horas, y es preferentemente 1 a 6 horas.

Método de producción para el compuesto (9B) (Método 6)



- 20 En esta etapa, el compuesto (46) se hace reaccionar con el compuesto (14) en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de paladio (0), para dar el compuesto (47) (Etapa 6-1), y entonces el compuesto (47) se hace reaccionar con un agente desalquilante o agente desalquilante para dar el compuesto (48) (Etapa 6-2), y se introduce un grupo trifluorometanosulfonilo en el grupo hidroxilo fenólico del compuesto (48) para producir el compuesto (9B) (Etapa 6-3).

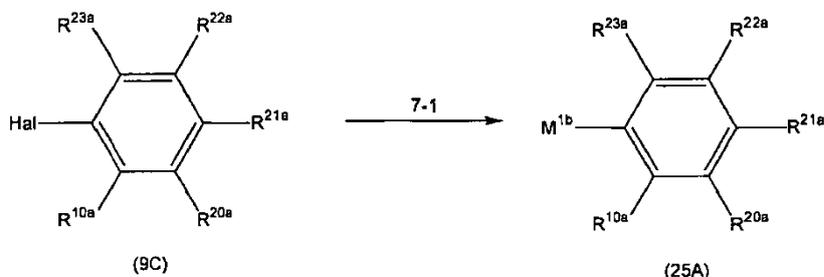
- 25 En este esquema, Tf, M^{1b} , Hal, R^{10a} , R^{10b} , R^{20a} , R^{21a} , R^{22a} y R^{23a} tienen las mismas definiciones que antes. Por tanto, R^{100} representa alquilo C-1-6 o aralquilo opcionalmente sustituido, y es preferentemente metilo o bencilo.

La Etapa 6-1 de este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método K descrito anteriormente.

(Etapa 6-2)

- 5 No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva los compuestos de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, ácidos orgánicos tales como disulfuro de carbono, ácido acético y bromuro de hidrógeno en disolución de ácido acético, bases orgánicas tales como quinolina y piridina, y agua. Éstos pueden seleccionarse según convenga para el agente desalquilante o agente desaralquilante usado.
- 10 No hay restricciones particulares al agente desalquilante o agente desaralquilante usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro, tricloruro de boro, triyoduro de boro y cloruro de aluminio, ácidos de Bronsted tales como ácido bromhídrico, ácido clorhídrico y bromuro de hidrógeno en disolución de ácido acético, sales metálicas tales como yoduro de litio, y silanos halogenados tales como yoduro de trimetilsilano.
- 15 La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre -80 °C y 250 °C.
- El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,1 a 100 horas.
- Cuando R100 es un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, la etapa de desaralquilación puede llevarse a cabo según el método de hidrogenación descrito anteriormente para el Método A.
- 20 Las condiciones pueden seleccionarse como adecuadas para los materiales de partida, con el fin de permitir desprotección selectiva.
- Como bibliografía suplementaria que va a usarse como referencia para llevar a cabo este método, pueden mencionarse M. Vivekananda Bhatt, Surendra U. Kulkarni et al., "Cleavage of Ethers" Synthesis (1983), 249 y T.W. Greene, (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons: J.F.W. McOmis, (Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum Press.
- 25 La Etapa 6-3 puede llevarse a cabo de un modo similar al Método A o Método B descritos anteriormente.

Método de producción para el compuesto (25A) (Método 7)

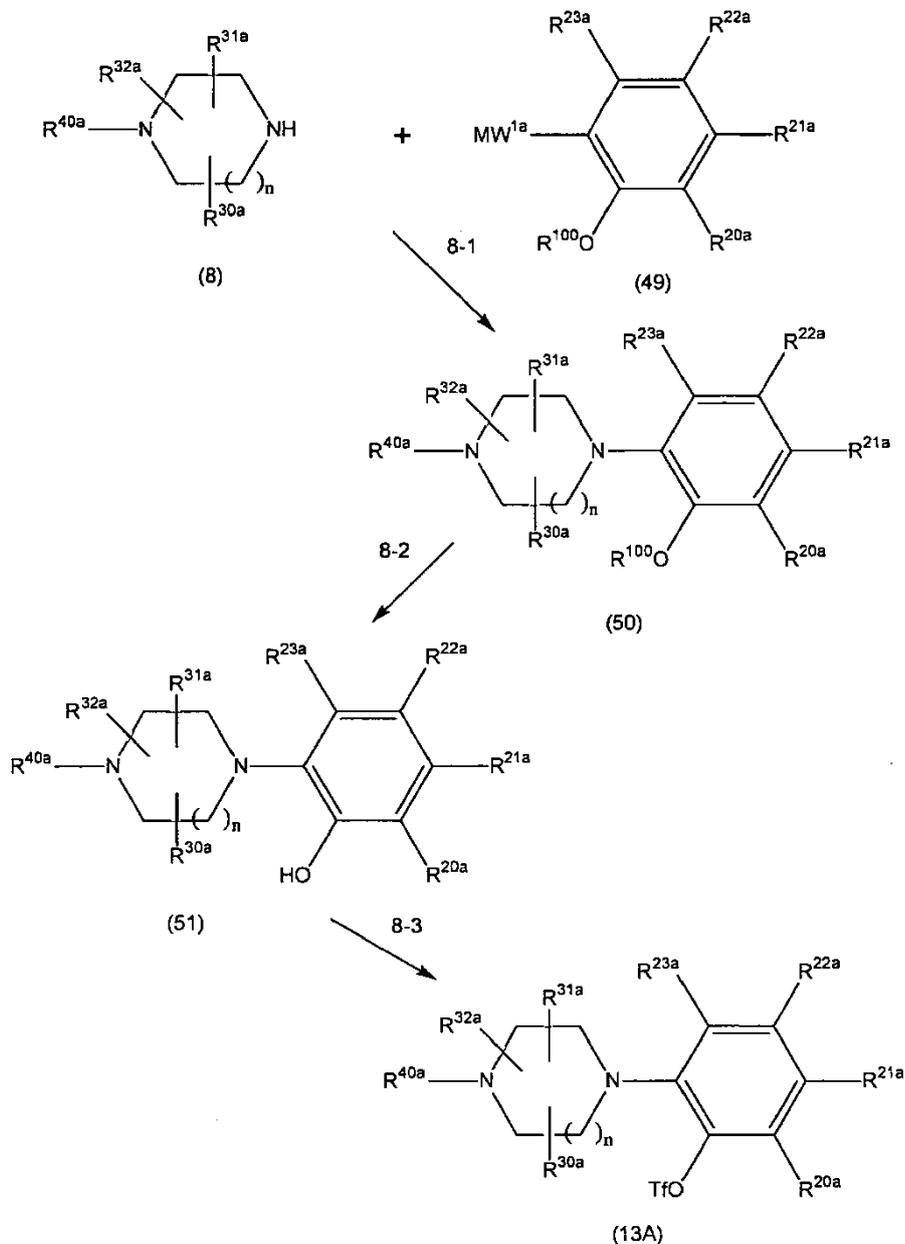


- 30 En este método, el compuesto (9C) se hace reaccionar con un reactivo de metal de boro o reactivo de metal de estaño en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de paladio (0), para producir el compuesto (25A).

En este esquema, M^{1b}, Hal, R^{10a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a} y R^{23a} tienen las mismas definiciones que antes.

Este método puede llevarse a cabo de un modo similar a la Etapa 4-2 del Método 4.

Método de producción para el compuesto (13A) (Método 8)

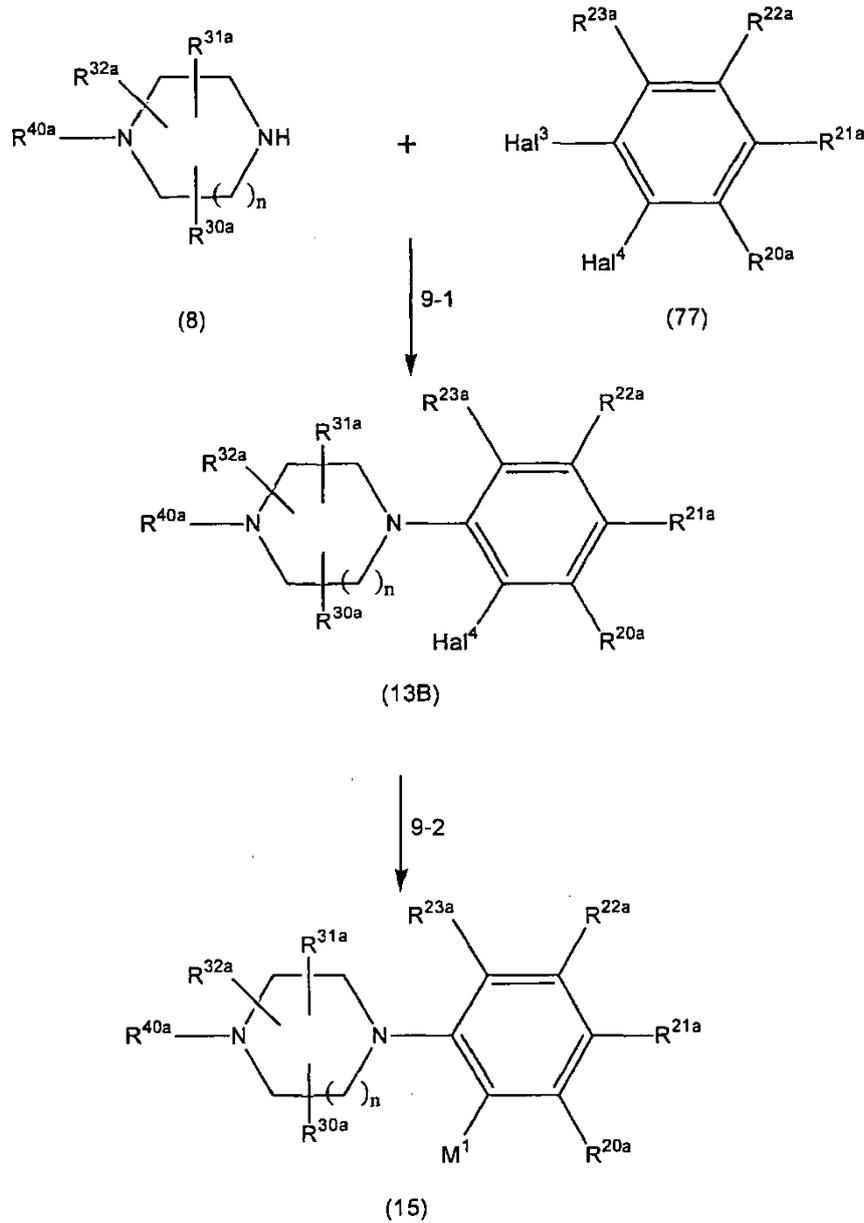


5 En este método, el compuesto (49) se hace reaccionar con el compuesto (8) (aminación o amidación), en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de paladio (0) o catalizador de cobre, en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un aditivo, bajo o no bajo una atmósfera de gas inerte, para dar el compuesto (50) (Etapa 8-1), y entonces el compuesto (50) se hace reaccionar con un agente desalquilante o agente desaralquilante para dar el compuesto (51) (Etapa 8-2), y se introduce un grupo trifluorometanosulfonylo en el hidroxilo fenólico del compuesto (51) para producir el compuesto (13A) (Etapa 8-3).

10 En este esquema, Tf, n, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a, R32a, R40a, R100 tienen las mismas definiciones que antes. Por tanto, MW1a tiene la misma definición que M1a o W1a anterior.

La Etapa 8-1 de este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método F o Método G descritos anteriormente, la Etapa 8-2 puede llevarse a cabo de un modo similar a la Etapa 6-2 descrita anteriormente, y la Etapa 8-3 puede llevarse a cabo de un modo similar al Método A o Método B descritos anteriormente.

Método de producción para el compuesto (15) y el compuesto (13B) (Método 9)



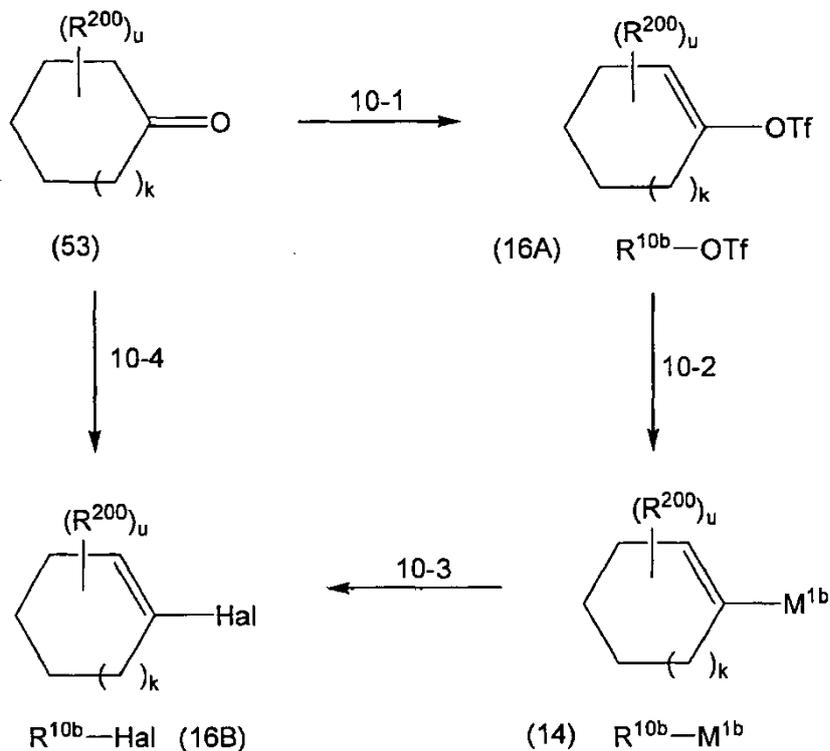
5 En este método, el compuesto (77) se hace reaccionar con el compuesto (8), en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0) o catalizador de cobre, en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un aditivo, bajo o no bajo una atmósfera de gas inerte, para dar el compuesto (13B) (Etapa 9-1), y entonces el compuesto (13B) se hace reaccionar con un reactivo metálico para producir el compuesto (15) (Etapa 9-2).

En este esquema, n, M1, R20a, R21a, R22a, R23a, R30a, R31a, R32a y R40a tienen las mismas definiciones que antes.

10 Hal4 es cloro o bromo, y Hal3 es yodo cuando Hal4 es bromo, y bromo o yodo cuando Hal4 es cloro.

La Etapa 9-1 de este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método F anterior, y la Etapa 9-2 puede llevarse a cabo de un modo similar a la Etapa 5-2 y Etapa 5-3, o Método 7, anteriores.

Método de producción para el compuesto (16A), el compuesto (14) y el compuesto (16B) (Método 10)



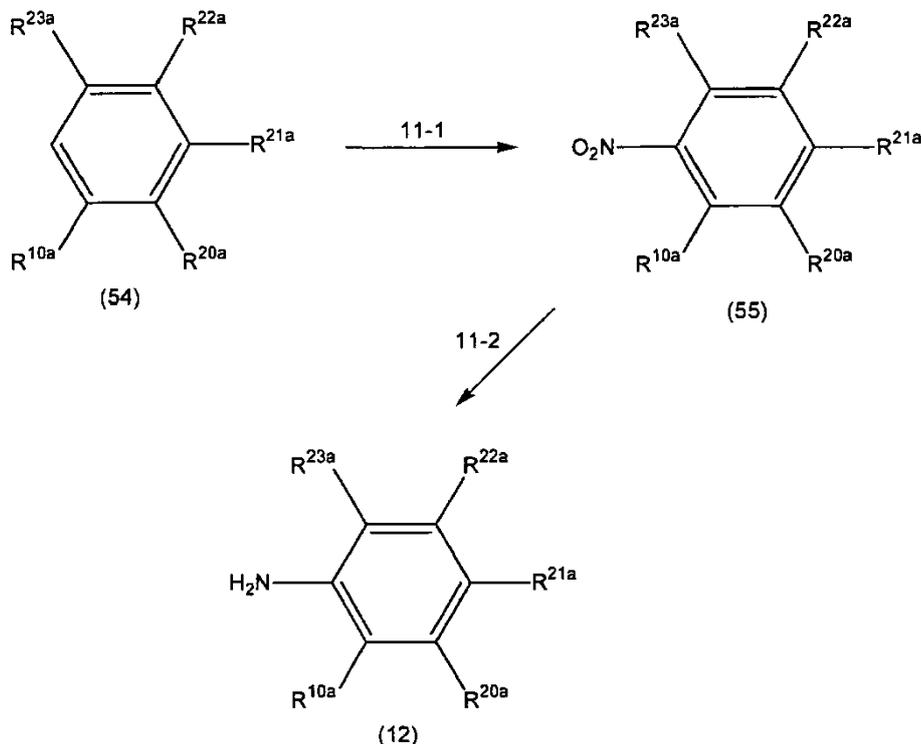
En este método, un grupo saliente se introduce en el compuesto (53), en un disolvente inerte, bajo o no bajo una atmósfera de gas inerte, para dar el compuesto (16A) (Etapa 10-1), y entonces el compuesto (16A) se hace reaccionar con un reactivo de metal de boro o reactivo de metal de estaño en presencia de un catalizador de paladio (0) para dar el compuesto (14) (Etapa 10-2), y el compuesto (14) se hace reaccionar con un reactivo de halogenación para producir el compuesto (16B) (Etapa 10-3).

Alternativamente, el compuesto (53) se hace reaccionar directamente con un agente de halogenación para producir el compuesto (16B) (Etapa 10-4).

- 10 En este esquema, Tf, R10b, M1b y Hal tienen las mismas definiciones que antes. Por tanto, R200 tiene la misma definición que los sustituyentes del Grupo A sustituyente anterior, o representa los sustituyentes, estando los sustituyentes en él protegidos. u es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5. k es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

- 15 La Etapa 10-1 de este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método 4-1 anterior, la Etapa 10-2 puede llevarse a cabo de un modo similar a la Etapa 4-2 anterior, y la Etapa 10-3 puede llevarse a cabo de un modo similar a la Etapa 4-3 anterior. La Etapa 10-4 puede llevarse a cabo de un modo similar a la Etapa 4-4 anterior.

Método de producción para el compuesto (12) (Método 11)



En esta etapa, el compuesto (54) se hace reaccionar con un reactivo de nitración para dar el compuesto (55) (Etapa 11-1), y entonces se usa un metal o sal metálica en presencia de un ácido para la reducción del compuesto (55) para producir el compuesto (12) (Etapa 11-2).

En este esquema, R10a, R20a, R21a, R22a y R23a tienen las mismas definiciones que antes.

(Etapa 11-1)

No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva los compuestos de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse una mezcla de ácido sulfúrico y ácido nítrico o una mezcla de ácido acético y ácido nítrico, donde el disolvente de ácido nítrico reacciona como agente de nitración.

La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, y está preferentemente entre $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,5 a 48 horas, y es preferentemente 1 a 12 horas.

(Etapa 11-2)

No hay restricciones particulares al disolvente usado, mientras que disuelva los compuestos de partida hasta cierto punto y no inhiba la reacción de esta etapa, y específicamente pueden mencionarse agua, alcoholes tales como metanol y etanol, amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica, ácidos orgánicos tales como ácido acético, y mezclas de estos disolventes, entre los que se prefiere un disolvente mixto de etanol y agua, un disolvente mixto de etanol, dimetilformamida y agua, o ácido acético.

No hay restricciones particulares al metal o sal metálica usada, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse metales tales como polvo de hierro, polvo de estaño y polvo de cinc, y sales metálicas tales como cloruro de estaño (II), entre los que se prefiere un metal (particularmente polvo de hierro).

No hay restricciones particulares al ácido usado, mientras que pueda dar el compuesto objetivo y no produzca ningún subproducto no separable, y específicamente pueden mencionarse ácidos orgánicos tales como ácido acético, y ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y cloruro de amonio, entre los que se prefiere cloruro de amonio.

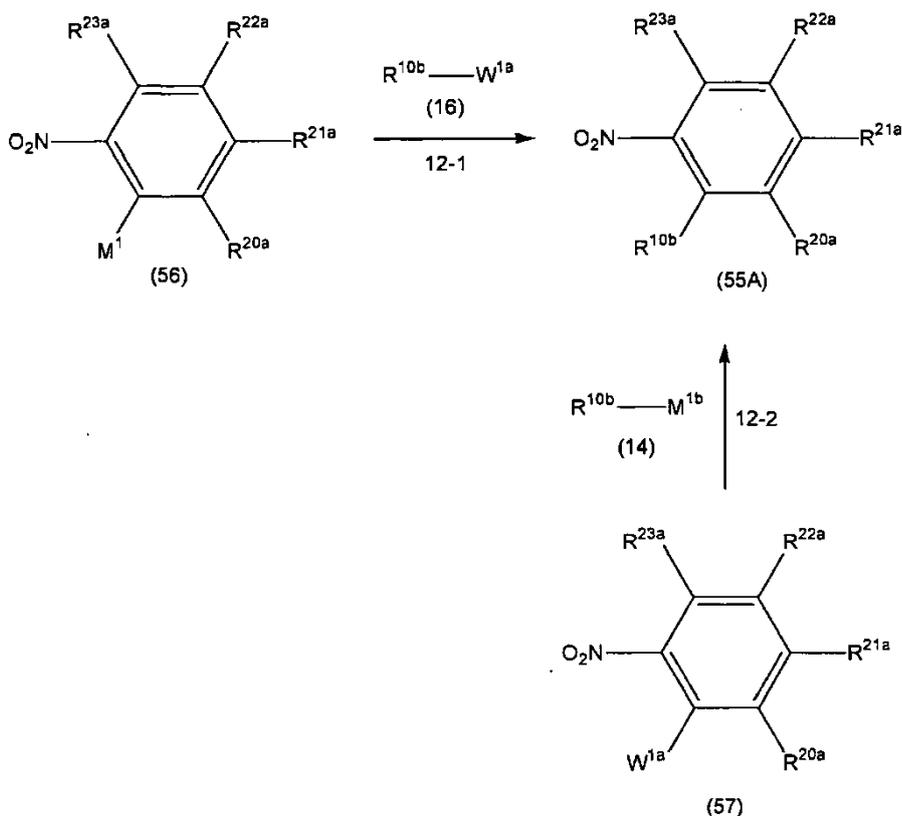
Los equivalentes del metal o sal metálica usados se diferenciarán dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente será una proporción de 2-15 y preferentemente 3-6, en términos de la relación molar con respecto al material de partida.

5 La temperatura de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente y reactivos, pero normalmente estará entre 0 °C y 150 °C, y está preferentemente entre 0 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción se diferenciará dependiendo de los materiales de partida, disolvente, reactivos y temperatura de reacción, pero normalmente será 0,5 a 48 horas, y es preferentemente 1 a 12 horas.

El compuesto (55) o el compuesto (12) pueden aislarse o purificarse de la mezcla de reacción obtenida anteriormente por el método descrito anteriormente.

10 Método de producción para el compuesto (55A) (Método 12)



15 En este método, el compuesto (56) se hace reaccionar con el compuesto (16) descrito anteriormente para producir el compuesto (55A) (Método 12-1), o el compuesto (57) se hace reaccionar con el compuesto (14) descrito anteriormente para producir el compuesto (55A) (Método 12-2), en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0), bajo o no bajo una atmósfera de gas inerte, en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un aditivo.

En este esquema, W^{1a}, M¹, M^{1b}, R^{10b}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a} y R^{23a} tienen las mismas definiciones que antes.

El Método 12-1 de este método puede llevarse a cabo de un modo similar al Método K descrito anteriormente, y el Método 12-2 puede llevarse a cabo de un modo similar al Método K descrito anteriormente.

20 Cuando un compuesto de la presente invención va a usarse como un medicamento, normalmente se mezclará con aditivos apropiados para su uso como una formulación. Sin embargo, esto no descarta el uso de los compuestos de la invención por sí mismos como medicamento.

25 Tales aditivos pueden incluir excipientes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes colorantes, correctores del sabor, emulsionantes, tensioactivos, adyuvantes de disolución, agentes de suspensión, agentes isotonzantes, agentes de tamponamiento, antisépticos, antioxidantes, estabilizadores, aceleradores de la absorción y similares que comúnmente se usan en productos farmacéuticos, y pueden añadirse en combinaciones apropiadas según se desee.

- Como ejemplos de tales excipientes pueden mencionarse lactosa, azúcar blanda blanca, glucosa, almidón de maíz, manitol, sorbitol, almidón, almidón alfa, dextrina, celulosa cristalina, anhídrido silícico blando, silicato de aluminio, silicato de calcio, aluminometasilicato de magnesio, hidrogenofosfato de calcio, y similares.
- 5 Como ejemplos de aglutinantes pueden mencionarse poli(alcohol vinílico), metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábica, tragacanto, gelatina, Shellac, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, macrogol, y similares.
- Como ejemplos de lubricantes pueden mencionarse estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, talco, polietilenglicol, sílice coloidal, y similares.
- 10 Como ejemplos de disgregantes pueden mencionarse celulosa cristalina, agar, gelatina, carbonato cálcico, hidrogenocarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón y carboximetilalmidón sódico, y similares.
- 15 Como agentes colorantes pueden mencionarse aquellos aprobados para adición a productos farmacéuticos, tales como sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, carmín, caramelo, β -caroteno, óxido de titanio, talco, fosfato sódico de riboflavina, Yellow Aluminum Lake y similares.
- Como correctores del sabor pueden mencionarse polvo de cacao, mentol, polvos aromáticos, aceite de menta, borneol, corteza de canela en polvo, y similares.
- 20 Como emulsionantes o tensioactivos pueden mencionarse esteariltriectanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, monoestearato de glicerina, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de glicerina, y similares.
- Como adyuvantes de disolución pueden mencionarse polietilenglicol, propilenglicol, benzoato de bencilo, etanol, colesterol, triectanolamina, carbonato sódico, citrato de sodio, polisorbato 80, nicotinamida, y similares.
- 25 Como agentes de suspensión pueden mencionarse los tensioactivos mencionados anteriormente, además de polímeros hidrófilos tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares.
- Como agentes isotonzantes pueden mencionarse glucosa, cloruro sódico, manitol, sorbitol y similares.
- Como agentes de tamponamiento pueden mencionarse disoluciones de tamponamiento de fosfato, acetato, carbonato, citrato y similares.
- 30 Como antisépticos pueden mencionarse metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido dehidroacético, ácido sórbico, y similares.
- Como antioxidantes pueden mencionarse sulfito, ácido ascórbico, α -tocoferol, y similares.
- Como estabilizadores pueden mencionarse aquellos comúnmente usados en productos farmacéuticos.
- Como aceleradores de la absorción aquí también puede mencionarse aquellos comúnmente usados en productos farmacéuticos.
- 35 La formulación puede ser en una forma oral tal como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, jarabes, pastillas para chupar o inhalantes, una forma de aplicación externa tal como supositorio, pomada, bálsamo para los ojos, cinta, colirio, gota nasal, gota ótica, papilla o loción, o una inyección.
- Una formulación oral se formulará usando una combinación apropiada de aditivos de entre aquellos mencionados anteriormente. La superficie de la misma también puede recubrirse si fuera necesario.
- 40 Una aplicación externa se formulará usando una combinación apropiada de aditivos de entre aquellos mencionados anteriormente, y particularmente excipientes, aglutinantes, correctores del sabor, emulsionantes, tensioactivos, adyuvantes de disolución, agentes de suspensión, agentes isotonzantes, antisépticos, antioxidantes, estabilizadores y aceleradores de la absorción.
- 45 Una inyección se formulará usando una combinación apropiada de aditivos de entre aquellos mencionados anteriormente, y particularmente emulsionantes, tensioactivos, adyuvantes de disolución, agentes de suspensión, agentes isotonzantes, agentes de tamponamiento, antisépticos, antioxidantes, estabilizadores y aceleradores de la absorción.
- 50 Cuando un compuesto de la invención va a usarse como un fármaco, la dosificación del mismo se diferenciará dependiendo de los síntomas y la edad del paciente, pero será generalmente 0,15 a 5000 mg (preferentemente 0,5 a 1500 mg) en el caso de una formulación oral, 0,5 a 1500 mg (preferentemente 1,5 a 500 mg) en el caso de una

aplicación externa, y 0,3 a 5000 mg (preferentemente 1 a 500 mg) en el caso de una inyección, por día, administrado de una vez o dividido durante 2 a 6 veces. Para una formulación oral o inyección, esto representa la dosis administrada real, mientras que para una aplicación externa esto representa la dosis absorbida real.

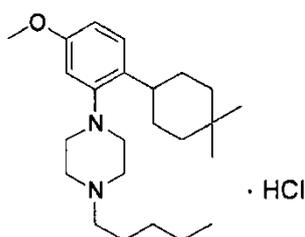
- 5 Los compuestos (1) y (100) según la invención pueden producirse por los procesos específicos descritos en los siguientes ejemplos. Debe entenderse, sin embargo, que estos ejemplos simplemente sirven de ilustración y no pretenden limitar los compuestos de la invención bajo ninguna circunstancia.

[Ejemplos]

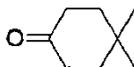
- 10 El gel de sílice usado en los siguientes ejemplos es gel de sílice 60 (Merck & Co., Inc) o BW300 (Fuji Silysia Chemical Ltd.), a menos que se mencione lo contrario, y NH-gel de sílice usado es gel de sílice Chromatorex-NH (Fuji Silysia Chemical Ltd.), uno recubierto con propilamina.

(Ejemplo 1)

Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metoxifenil]-4-pentilpiperazina



4,4-Dimetilciclohexanona

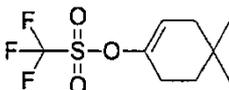


15

Referencia: Bruce H. Lipshutz, John Keith, Patrick Papa, y Randall Vivian, Tetrahedron Lett., 1998, 39, 4627.

(1a)

Éster 4,4-dimetilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico



- 20 Se agitó una mezcla de bis(trimetilsilil)amida de litio (disolución 1 M en tetrahidrofurano, 172 ml, 172 mmoles) y tetrahidrofurano anhidro (400 ml), y entonces se enfrió a por debajo de -70 °C en un baño de nieve carbónica-acetona bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una disolución de 4,4-dimetilciclohexanona (18 g, 143 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a la disolución durante 30 minutos. Después de agitar durante 2
25 horas y 10 minutos bajo las mismas condiciones, se añadió bis(trifluorometanosulfonimida) de *N*-fenilo (54 g, 150 mmoles) a la mezcla de reacción, y la agitación continuó durante 16 horas mientras que se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente.

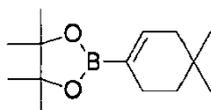
- 30 Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción para extinguir la reacción. Se añadieron hexano y agua a la mezcla, y la fase orgánica y fase acuosa se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La fase acuosa se re-extrajo con hexano y se trató del mismo modo que la fase orgánica. Se combinaron las dos fases orgánicas, el desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 26,8 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 0,97 (s, 6H), 1,54 (t, J = 6,4Hz, 2H), 1,96-1,98 (m, 2H), 2,31-2,36 (m, 2H), 5,66-5,69 (m, 1H).

- 35 (1b)

2-(4,4-Dimetilciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



5 A una mezcla de éster 4,4-dimetilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico (19 g, 73,4 mmoles) preparado en el Ejemplo (1a), bis(pinacolato)diboro (21,5 g, 84,6 mmoles), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-dicloropaladio (II)-diclorometano (3 g, 3,68 mmoles) y acetato de potasio (21,7 g, 221 mmoles) se añadió dioxano (200 ml), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura externa de 80 °C durante 17 horas.

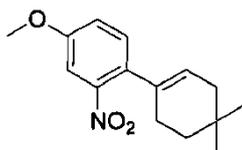
10 Después de enfriar con aire, la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y la materia insoluble se separó por filtración a través de Celite. El filtrado resultante se concentró a presión reducida, se añadieron acetato de etilo y agua al residuo, y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 12,5 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 0,88 (s, 6H), 1,26 (s, 12H), 1,32 (t, J= 6,4Hz, 2H), 1,85-1,87 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 6,49-6,51 (m, 1H).

15 (1c)

1-(4,4-Dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxi-2-nitrobenzoceno



20 A una mezcla de 4-bromo-3-nitroanisol (3,3 g, 14,1 mmoles), 2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (4,0 g, 16,9 mmoles) preparado en el Ejemplo (1b), trifosfato de potasio (4,5 g, 21,3 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (30 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,82 g, 0,71 mmoles) con agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó a una temperatura externa de 80 °C durante 24 horas.

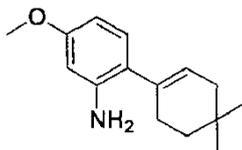
25 Después de enfriarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el desecante se separó por filtración y entonces el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 3,5 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 0,99 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,49 (t, J= 6,4Hz, 2H), 1,78-1,90 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,49-5,54 (m, 1H), 7,04 (dd, J= 8,4, 2,8Hz, 1H), 7,16 (d, J= 8,4Hz, 1H), 7,29 (d, J= 2,8Hz, 1H).

30 (1d)

2-(4,4-Dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxifenilamina



35 A una disolución de 1-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxi-2-nitrobenzoceno (3,5 g, 13,4 mmoles) preparado en el Ejemplo (1c) en etanol (30 ml) se añadieron una disolución (5 ml) de cloruro de amonio acuoso (2,9 g, 54 mmoles) y polvo de hierro (1,5 g, 26,8 mmoles), y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 90 °C durante 1 hora y 30 minutos. La mezcla de reacción se pasó a través de Celite, se añadió salmuera al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el desecante se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida dando 3,35 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

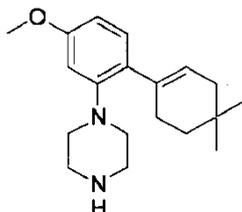
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ : 0,99 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,50 (t, J= 6,4Hz, 2H), 1,94-1,98 (m, 2H), 2,20-2,28 (m, 2H), 3,75 (s,3H), 5,62-5,66 (m, 1H), 6,24 (d, J= 2,8Hz, 1H), 6,29 (dd, J= 8,4, 2,8Hz, 1H), 6,88 (d, J= 8,4Hz, 1H).

No pudo identificarse el 2H del NH₂.

(1e)

5 1-[2-(4,4-Dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]piperazina



10 Se agitó una disolución de 2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxifenilamina (3,35 g, 14,5 mmoles) preparada en el Ejemplo (1d) y clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (3,1 g, 17,4 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (10 ml) a 210 °C durante 30 minutos. Se insufló gas nitrógeno en el reactor varias veces durante la reacción para eliminar el exceso de gas cloruro de hidrógeno en el reactor. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 2,1 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

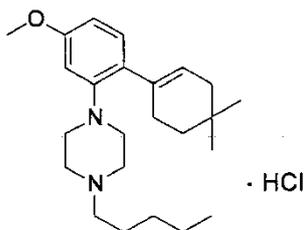
δ : 0,97 (s, 6H), 1,44 (t, J= 6,4Hz, 2H), 1,90-1,98 (m,2H), 2,34-2,48 (m, 2H), 2,94-3,32 (m, 8H), 3,78 (s, 3H), 5,58-5,66 (m,1H), 6,48 (dd, J= 8,4, 2,8Hz, 1H), 6,50 (d, J= 2,8Hz,1H), 6,99 (d, J= 8,4Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

EM m/e (ESI) 301 (MH⁺).

20 (1f)

Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]-4-pentilpiperazina



25 A una disolución de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]piperazina (90 mg, 0,29 mmoles) preparada en el Ejemplo (1e) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron valeraldehído (31 mg, 0,36 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (95 mg, 0,59 mmoles) y ácido acético (35 mg, 0,59 mmoles) en ese orden, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el desecante se separó por filtración y entonces el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 110 mg de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]-4-pentilpiperazina como un aceite amarillo claro.

30 EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).

35 El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo, se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y entonces se añadió éter dietílico al residuo y la mezcla se filtró dando 50 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

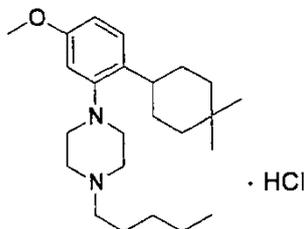
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)

δ : 0,97 (s, 3H), 0,97 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,34-1,50 (m, 8H), 1,72-1,85 (m, 4H), 2,94-3,40 (m, 6H), 3,45-3,88 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 5,62-5,68 (m, 1H), 6,48-6,64 (m, 3H).

EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).

(1g)

Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metoxifenil]-4-pentilpiperazina



- 5 A una disolución de clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]-4-pentilpiperazina (44 mg) preparado en el Ejemplo (1f) en metanol (5 ml) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (100 mg, húmedo), y la mezcla se agitó durante 17 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente. La mezcla de reacción se pasó a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo y la mezcla se filtró dando 17 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

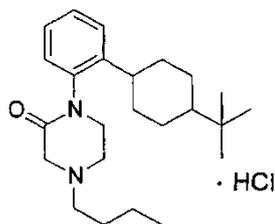
10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)

δ: 0,97 (s, 3H), 0,96 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,36-1,86 (m, 14H), 2,8-2,95 (m, 1H), 3,06-3,40 (m, 10H), 3,77 (s, 3H), 6,70 (d, J= 2,8Hz, 1H), 6,74 (dd, J= 8,4, 2,8Hz, 1H), 7,22 (d, J= 8,4Hz, 1H).

EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).

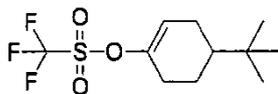
(Ejemplo 2)

15 Clorhidrato de 4-butil-1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-2-ona



(2a)

Éster 4-t-butilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico



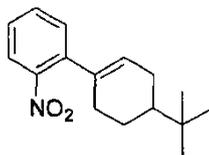
- 20 Se enfrió una disolución de diisopropilamina (22 ml, 0,157 moles) en tetrahidrofurano anhidro (500 ml) a por debajo de -70 °C en un baño de nieve carbónica-acetona bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente gota a gota n-butil-litio (disolución 1,56 M en hexano, 100 ml, 0,156 moles) a la disolución con agitación durante 15 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta -10 °C y entonces se enfrió a por debajo de -70 °C otra vez. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió gradualmente gota a gota una disolución de 4-t-butilciclohexanona
- 25 (20,05 g, 0,13 moles) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a la mezcla de reacción durante 15 minutos. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió gradualmente gota a gota una disolución de bis(trifluorometanosulfonimida) de N-fenilo (51,09 g, 0,143 moles) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) a la mezcla de reacción durante 15 minutos y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Entonces se cambió el baño de hielo seco con un baño de hielo, y la agitación continuó durante 30 minutos y luego durante otros 30 minutos a temperatura ambiente.
- 30 Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 33,1 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro, en forma racémica en la posición de t-butilo.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ : 0,90 (s, 9H), 1,24-1,44 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 2H), 5,72-5,76 (m, 1H).

(2b)

1-(4-t-Butilciclohex-1-enil)-2-nitrobenceno



5 Se agitó una mezcla de éster 4-t-butilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico (7,16 g, 25 mmoles) preparado en el Ejemplo (2a), ácido 2-nitrofenilborónico (5 g, 30 mmoles), carbonato sódico acuoso 2 N (25 ml), tolueno (70 ml) y etanol (35 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,5 g, 1,3 mmoles). A continuación, la mezcla se agitó a una temperatura externa de 90 °C durante 1 hora y 30 minutos.

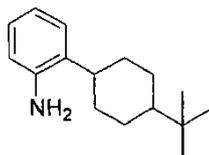
10 Se añadieron acetato de etilo, agua y salmuera a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 4,89 g del compuesto del título como un aceite marrón amarillento, en forma racémica en la posición de t-butilo.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ : 0,90 (s, 9H), 1,32-1,44 (m, 2H), 1,86-1,97 (m, 2H), 2,14-2,28 (m, 2H), 2,28-2,40 (m, 1H), 5,62-5,66 (m, 1H), 7,26 (dd, J= 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,34 (ddd, J= 8,0, 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,49 (td, J= 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,77 (dd, J= 8,0, 1,2Hz, 1H).

(2c)

2-(4-t-Butilciclohexil)fenilamina



20 Se agitó una mezcla de 1-(4-t-butilciclohex-1-enil)-2-nitrobenceno (4,89 g, 18,86 mmoles) preparado en el Ejemplo (2b), 10 % de paladio sobre carbono (1,5 g, húmedo) y acetato de etilo (25 ml) durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente.

25 La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 3,34 g del compuesto del título como un aceite marrón claro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

30 δ : 0,86 (s, 9H x 0,6), 0,89 (s, 9H x 0,4), 1,08-1,50 (m, 4H), 1,60-2,14 (m, 5H), 2,36-2,46 (m, 1H x 0,4), 2,90-2,96 (m, 1H x 0,6), 3,63 (brs, 2H), 6,64-6,69 (m, 1H), 6,73-6,79 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 7,10 (dd, J= 7,6, 1,2Hz, 1H x 0,4), 7,34 (dd, J= 7,6, 1,2Hz, 1H x 0,6).

(2d)

2-(2-(4-t-Butilciclohexil)fenilamino)etanol



35 Se calentó a reflujo una mezcla de 2-(4-t-butilciclohexil)fenilamina (1,2 g, 5,19 mmoles) preparada en el Ejemplo (2c), 2-bromoetanol (0,76 ml, 10,72 mmoles), trietilamina (1,12 ml, 8,04 mmoles) y tolueno (20 ml) durante 16 horas y 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno.

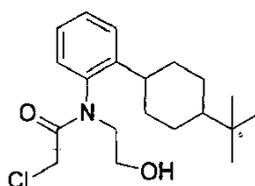
Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 538 mg del compuesto del título como un aceite rojo claro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,86 (s, 9H x 0,6), 0,90 (s, 9H x 0,4), 1,08-1,50 (m, 4H), 1,60-2,12 (m, 5H), 2,36-2,45 (m, 1H x 0,4), 2,91-2,96 (m, 1H x 0,6), 3,33-3,38 (m, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,67 (dd, J= 8,0, 1,2Hz, 1H x 0,6), 6,68 (dd, J= 8,0, 1,2Hz, 1H x 0,4), 6,75 (td, J= 8,0, 1,2Hz, 1H x 0,6), 6,76 (td, J= 8,0, 1,2Hz, 1H x 0,4), 7,08-7,15 (m, 1H+1H x 0,4), 7,37 (dd, J= 8,0, 1,2Hz, 1H x 0,6).

10 No pudo identificarse cada 1H de NH y OH.

(2e)

N-[2-(4-t-Butilciclohexil)fenil]-2-cloro-N-(2-hidroxi)acetamida



Se enfrió una disolución de 2-[2-(4-t-butilciclohexil)fenilamino]etanol (248 mg, 0,9 mmoles) preparado en el Ejemplo (2d) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) en un baño de agua con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,08 ml, 1 mmol) a la misma y la mezcla se agitó durante 40 minutos.

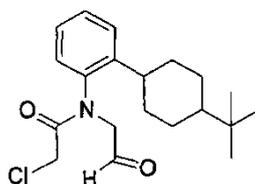
Se añadieron acetato de etilo, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 258 mg del compuesto del título como un aceite incoloro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 0,88 (s, 9H x 0,4), 0,92 (s, 9H x 0,6), 1,08-1,20 (m, 1H), 1,21-1,32 (m, 2H), 1,42-1,94 (m, 6H), 2,54 (tt, J= 12,0, 3,2Hz, 1H x 0,4), 2,74-2,85 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H x 0,6), 3,22 (dd, J= 4,8, 4,0Hz, 1H x 0,4), 3,25 (dd, J= 4,8, 4,0Hz, 1H x 0,6), 3,69-3,90 (m, 4H), 4,38-4,47 (m, 1H), 7,21 (d, J= 7,6Hz, 1H x 0,6), 7,21 (d, J= 7,6Hz, 1H x 0,4), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H+1H x 0,4), 7,58 (dd, J= 7,6, 1,2Hz, 1H x 0,6).

(2f)

N-[2-(4-t-Butilciclohexil)fenil]-2-cloro-N-(2-oxo)acetamida



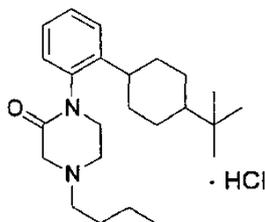
Se enfrió una disolución de cloruro de oxalilo (0,24 ml, 2,75 mmoles) en diclorometano anhidro (5 ml) a por debajo de -65 °C en un baño de nieve carbónica-acetona bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gradualmente gota a gota una disolución de sulfóxido de dimetilo anhidro (0,38 ml, 5,35 mmoles) en diclorometano anhidro (5 ml) a la misma durante 8 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta -20 °C y entonces se enfrió a por debajo de -65 °C otra vez. Se añadió gradualmente gota a gota una disolución de N-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-2-cloro-N-(2-hidroxi)acetamida (256 mg, 0,727 mmoles) preparada en el Ejemplo (2e) en diclorometano anhidro (5 ml) a la mezcla de reacción durante 11 minutos. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió trietilamina (0,96 ml, 6,89 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente.

Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado, acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con ácido cítrico acuoso saturado, agua, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida dando 303 mg de un

producto en bruto del compuesto del título como un aceite amarillo claro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo. Ésta se usó sin purificación para la siguiente reacción.

(2g)

Clorhidrato de 4-butil-1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-2-ona



5

Se enfrió una disolución del producto en bruto de *N*-[2-(4-*t*-butilciclohexil)fenil]-2-cloro-*N*-(2-oxoetil)acetamida (301 mg) preparada en el Ejemplo (2f) en 1,2-dicloroetano (7 ml) en un baño de agua con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron tamiz molecular 4Å (150 mg), *n*-butilamina (0,091 ml, 0,921 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (187 mg, 0,882 mmoles) a la misma en ese orden, y la agitación continuó durante 20 horas, calentándose lentamente hasta temperatura ambiente.

10

La materia insoluble se separó por filtración, y entonces se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado, acetato de etilo y agua al filtrado y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 163 mg de 4-butil-1-[2-(4-*t*-butilciclohexil)fenil]piperazin-2-ona como un aceite amarillo claro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de *t*-butilciclohexilo.

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

20

δ: 0,88 (s, 9H x 0,4), 0,89 (s, 9H x 0,6), 0,95 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,03-2,00 (m, 13H), 2,40-2,51 (m, 2H+1H x 0,4), 2,64-2,77 (m, 1H), 2,86-3,00 (m, 1H+1H x 0,6), 3,16 (d, J= 16,4Hz, 1H x 0,6), 3,24 (d, J= 16,4Hz, 1H x 0,4), 3,37-3,45 (m, 2H), 3,62-3,73 (m, 1H), 7,12 (dd, J= 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,21-7,36 (m, 2H+1H x 0,4), 7,56 (dd, J= 7,6, 1,2Hz, 1H x 0,6).

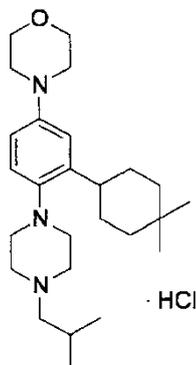
25

El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. La disolución se concentró a presión reducida, y se añadió éter dietílico al residuo resultante para solidificar. El sólido se trituró por sonicación, se filtró y a continuación se secó a presión reducida, dando 102 mg del compuesto del título como un sólido marrón claro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de *t*-butilciclohexilo.

EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).

(Ejemplo 3)

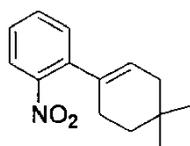
Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-isobutilpiperazin-1-il)fenil]morfolina



30

(3a)

1-(4,4-Dimetilciclohex-1-enil)-2-nitrobenceno



5 A una disolución de ácido 2-nitrofenilborónico (14,2 g, 85,19 mmoles) en tolueno (250 ml)-etanol (125 ml) se añadieron éster 4,4-dimetilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico (20 g, 77,44 mmoles) preparado en el Ejemplo (1a), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (4,5 g, 3,87 mmoles) y carbonato sódico acuoso 2 N (128 ml, 256 mmoles). La mezcla se agitó a una temperatura externa de 100 °C durante 1 hora y 45 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno.

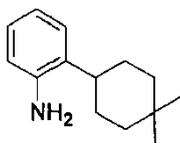
10 Después de enfriar con aire la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se pasó a través de Celite y la materia insoluble se separó por filtración. Se añadieron acetato de etilo y agua al filtrado resultante y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 16,3 g del compuesto del título como un aceite marrón.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

15 δ: 1,00 (s, 6H), 1,51 (t, J= 6,4Hz, 2H), 1,92-1,94 (m, 2H), 2,24-2,29 (m, 2H), 5,55-5,57 (m, 1H), 7,27 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,34 (ddd, J= 7,6, 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,50 (ddd, J= 7,6, 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,77 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H).

(3b)

2-(4,4-Dimetilciclohexil)fenilamina



20 Se agitó una mezcla de 1-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-nitrobenzenceno (16,3 g, 70,5 mmoles) preparado en el Ejemplo (3a), 10 % de paladio sobre carbono (1 g, húmedo) y acetato de etilo (100 ml) durante 14 horas y 30 minutos bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se agitó una mezcla del residuo resultante, 10 % de paladio sobre carbono (3 g, húmedo) y alcohol etílico (200 ml) durante 30 horas y 30 minutos bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente.

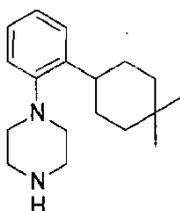
25 Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 11,79 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

30 δ: 0,97 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,36 (td, J= 13,2, 4,0Hz, 2H), 1,47-1,73 (m, 6H), 2,38 (tt, J= 11,6, 3,6Hz, 1H), 3,63 (brs, 2H), 6,68 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H), 6,77 (ddd, J= 7,6, 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,01 (ddd, J= 7,6, 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,14 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H).

(3c)

1-[2-(4,4-Dimetilciclohexil)fenil]piperazina



35 A una disolución de 2-(4,4-dimetilciclohexil)fenilamina (11,79 g, 57,98 mmoles) preparada en el Ejemplo (3b) en 1,2-diclorobenceno (30 ml) se añadió clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (12,42 g, 69,58 mmoles), y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 200 °C durante 2 horas y 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Durante la reacción, se pasó nitrógeno a través del reactor varias veces para eliminar el gas cloruro de hidrógeno.

- Después de enfriar con aire la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 12,15 g del compuesto del título como un aceite marrón.

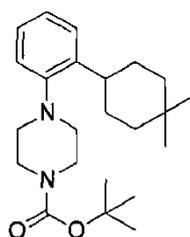
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 0,97 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,34 (td, J= 12,8, 4,4Hz, 2H), 1,48-1,68 (m, 6H), 2,82-2,84 (m, 4H), 2,95-3,03 (m, 5H), 7,05-7,27(m, 4H).

- 10 No pudo identificarse el 1H del NH.

(3d)

Éster t-butílico del ácido 4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico



- 15 Se agitó una mezcla de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazina (11 g, 40,4 mmoles) preparada en el Ejemplo (3c), trietilamina (6,2 ml, 44,4 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (247 mg, 2,02 mmoles) y diclorometano (180 ml) a una temperatura externa de 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una mezcla de dicarbonato de di-t-butilo (9,7 g, 44,4 mmoles) y diclorometano (20 ml) a la misma.

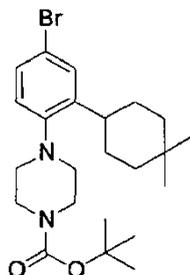
- 20 Después de agitar durante 2 horas y 50 minutos bajo las mismas condiciones, se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica recogida se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 14,89 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

- 25 δ: 0,96 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,31 (td, J= 12,8, 4,4Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,49-1,69 (m, 6H), 2,81 (brs, 4H), 2,95-3,02 (m, 1H), 3,57 (brs, 4H), 7,06 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,10 (ddd, J= 7,6, 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,16 (ddd, J= 7,6, 7,6, 2,0Hz, 1H), 7,28 (dd, J= 7,6, 2,0Hz, 1H).

(3e)

Éster t-butílico del ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico



- 30 Se agitó una mezcla de éster t-butílico del ácido 4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (8 g, 21,5 mmoles) preparado en el Ejemplo (3d), acetato sódico (17,6 g, 215 mmoles) y metanol (300 ml) a una temperatura externa de temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota bromo (1,1 ml, 21,5 mmoles) a la misma durante 20 minutos, y la mezcla se agitó durante 17 horas bajo las mismas condiciones. Se añadió acetato sódico (8,8 g, 107,5 mmoles) a la misma, y entonces se añadió gota a gota bromo (0,4 ml, 7,8 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo las mismas condiciones.

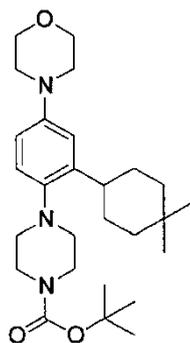
Se añadió una disolución acuosa saturada de sulfito de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro. El desecante se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 7,97 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

5 δ: 0,96 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,24-1,34 (m, 2H), 1,41-1,64 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,77 (brs, 4H), 2,89-2,97 (m, 1H), 3,55 (brs, 4H), 6,92 (d, J= 8,4Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 8,4, 2,4Hz, 1H), 7,35 (d, J= 2,4Hz, 1H).

(3f)

Éster t-butílico del ácido 4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-morfolin-4-ilfenil]piperazin-1-carboxílico



10 Se agitó una mezcla de éster t-butílico del ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (1 g, 2,22 mmoles) preparado en el Ejemplo (3e), morfolina (290 mg, 3,32 mmoles), t-butóxido de sodio (533 mg, 5,55 mmoles), acetato de paladio (II) (50 mg, 0,222 mmoles), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (193 mg, 0,666 mmoles) y xileno (10 ml) a una temperatura externa de 100 °C durante 1 hora y 15 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno.

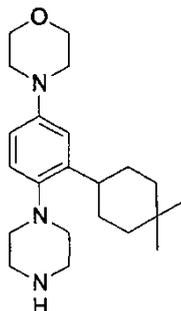
15 Después de enfriar con aire la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, la mezcla se pasó a través de Celite y la materia insoluble se separó por filtración, y entonces el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 864 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

20 δ: 0,96 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,23-1,66 (m, 8H), 1,48 (s, 9H), 2,75 (s, 4H), 2,93-3,01 (m, 1H), 3,12 (m, 4H), 3,49 (brs, 4H), 3,86 (m, 4H), 6,70 (dd, J= 8,8, 2,8Hz, 1H), 6,83 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,01 (d, J= 8,8Hz, 1H).

(3g)

4-[3-(4,4-Dimetilciclohexil)-4-piperazin-1-ilfenil]morfolina



25 Se agitó una disolución de éster t-butílico del ácido 4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-morfolin-4-ilfenil]piperazin-1-carboxílico (864 mg, 1,89 mmoles) preparado en el Ejemplo (3f) en acetato de etilo (15 ml)-diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (15 ml, 60 mmoles) a la misma, y la mezcla se agitó 12 horas bajo las mismas condiciones.

30 Después de completarse la reacción, se añadió carbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción para basificar la mezcla. Se añadieron cloroformo y agua a la misma y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica recogida se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 621 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

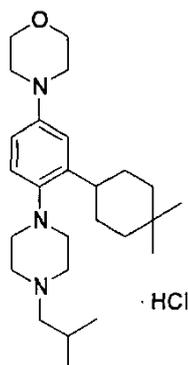
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 0,97 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,31-1,64 (m, 8H), 2,77-2,93 (m, 4H), 2,96-3,01 (m, 5H), 3,11-3,14 (m, 4H), 3,85-3,87 (m, 4H), 6,72 (dd, J= 8,8, 2,8Hz, 1H), 6,84 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,07 (d, J= 8,8Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

5 (3h)

Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-isobutilpiperazin-1-il)fenil]morfolina



10 A una mezcla de 4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperazin-1-ilfenil]morfolina (100 mg, 0,28 mmoles) preparada en el Ejemplo (3g), isobutiraldehído (40 mg, 0,559 mmoles) y tetrahidrofurano (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (119 mg, 0,559 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno.

15 Después de agitar durante 2 horas y 50 minutos, se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 114 mg de 4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-isobutilpiperazin-1-il)fenil]morfolina como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

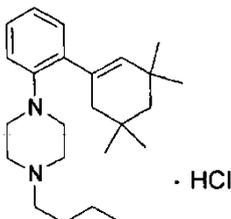
20 δ: 0,93 (d, J= 6,4Hz, 6H), 0,97 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,34 (td, J = 12,8, 4,8 Hz, 2H), 1,43-1,62 (m, 6H), 1,83 (dq, J= 7,2, 6,4Hz, 1H), 2,16 (d, J= 7,2Hz, 2H), 2,53 (brs, 4H), 2,82-2,85 (m, 4H), 2,93-3,01 (m, 1H), 3,11-3,13 (m, 4H), 3,85-3,87 (m, 4H), 6,71 (dd, J= 8,8, 2,8Hz, 1H), 6,83 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,09 (d, J= 8,8Hz, 1H).

Este producto se disolvió en un disolvente mixto de acetato de etilo y diclorometano, y entonces se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El clorhidrato producido se filtró dando 127 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 414 (MH⁺).

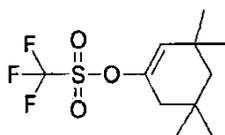
25 (Ejemplo 4)

Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina



(4a)

Éster 3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico



5 Se enfrió una disolución de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (12,8 g, 82,98 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) a por debajo de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de nieve carbónica-acetona bajo una atmósfera de nitrógeno. A la disolución con agitación se añadió gradualmente gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (disolución 1 M en tetrahidrofurano, 100 ml, 100 mmoles) durante 15 minutos. Después de agitar durante 40 minutos bajo las mismas condiciones, se añadió una disolución de bis(trifluorometanosulfonimida) de *N*-fenilo (32,51 g, 91 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) a la mezcla de reacción, y la agitación continuó durante 13 horas y 30 minutos, calentándose lentamente hasta temperatura ambiente.

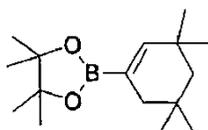
10 Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 23,65 g del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

δ : 1,04 (s, 6H), 1,09 (s, 6H), 1,35 (s, 2H), 2,08 (s, 2H), 5,51 (s, 1H).

15 (4b)

4,4,5,5-Tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)-[1,3,2]dioxaborolano



20 A una disolución de éster 3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico (45,94 g, 0,16 moles) preparado en el Ejemplo (4a) en dioxano (500 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (44,9 g, 0,177 moles), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (II)-diclorometano (4 g, 4,9 mmoles) y acetato de potasio (47,3 g, 0,482 moles), la mezcla se agitó a una temperatura externa de $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 horas y 30 minutos.

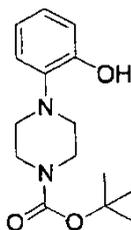
25 Se añadieron acetato de etilo, agua y salmuera a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 39,27 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

δ : 0,92 (s, 6H), 1,01 (s, 6H), 1,27 (s, 12H), 1,31 (s, 2H), 1,84 (d, $J = 1,6\text{Hz}$, 2H), 6,26 (t, $J = 1,6\text{Hz}$, 1H).

(4c)

Éster t-butílico del ácido 4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-carboxílico



30 Se agitó una suspensión de 2-(1-piperazino)fenol (3,56 g, 20 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de dicarbonato de di-*t*-butilo (4,8 g, 22 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) a la misma.

35 Después de agitar durante 1 hora, la materia insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró. Se añadió hexano al residuo antes de la sonicación. El sólido resultante se filtró y se secó a presión reducida, dando un producto en bruto del compuesto del título (5,35 g) como un sólido marrón claro.

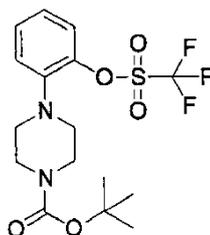
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 1,49 (s, 9H), 2,82 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,59 (t, J= 4,8Hz, 4H), 6,87 (td, J= 7,6, 1,2Hz, 1H), 6,96 (dd, J= 8,0, 1,2Hz, 1H), 7,07-7,14 (m, 2H).

No pudo identificarse el 1H del OH.

5 (4d)

Éster t-butílico del ácido 4-(2-trifluorometanosulfoxifenil)piperazin-1-carboxílico



10 Se enfrió una mezcla de éster t-butílico del ácido 4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-carboxílico (4,61 g, 16,56 mmoles) preparado en el Ejemplo (4c), trietilamina (11,5 ml, 82,5 mmoles) y diclorometano (100 ml) en un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gradualmente gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (4 ml, 23,78 mmoles) durante 40 minutos con agitación de la mezcla.

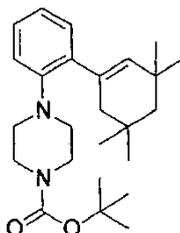
15 Después de agitar durante 17 minutos bajo las mismas condiciones, se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado, acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó dos veces con cloruro de amonio acuoso saturado, posteriormente se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 5,54 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

20 δ: 1,48 (s, 9H), 2,95 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,62 (t, J= 4,8Hz, 4H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,18 (dd, J= 8,0, 1,6Hz, 1H), 7,33 (ddd, J= 7,2, 7,2, 1,6Hz, 1H).

(4e)

Éster t-butílico del ácido 4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-carboxílico



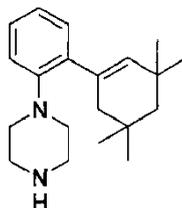
25 Se agitó una mezcla de éster t-butílico del ácido 4-(2-trifluorometanosulfoxifenil)piperazin-1-carboxílico (6,16 g, 15 mmoles) preparado en el Ejemplo (4d), 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)-[1,3,2]dioxaborolano (4,6 g, 17,41 mmoles) preparado en el Ejemplo (4b), trifosfato de potasio (3,2 g, 15 mmoles), 1,2-dimetoxietano (60 ml) y agua (3 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,74 g, 1,5 mmoles) a la mezcla. A continuación, la mezcla se agitó a una temperatura externa de 85 °C durante 2 horas y 20 minutos.

30 Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y entonces ésta se pasó a través de Celite y se filtró. El extracto orgánico del filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 5,78 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

35 δ: 1,02 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,40 (s, 2H), 1,48 (s, 9H), 2,16 (d, J= 1,6Hz, 2H), 2,91 (t, J= 5,2Hz, 4H), 3,51 (t, J= 5,2Hz, 4H), 5,50 (t, J= 1,6Hz, 1H), 6,97 (dd, J= 8,0, 1,2Hz, 1H), 7,01 (ddd, J= 8,0, 8,0, 1,2Hz, 1H), 7,09 (dd, J= 8,0, 1,6Hz, 1H), 7,20 (ddd, J= 8,0, 8,0, 1,6Hz, 1H).

(4f)

1-[2-(3,3,5,5-Tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina

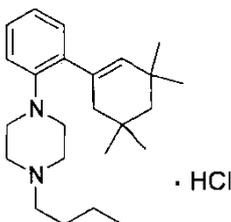
5 Se agitó una mezcla de éster t-butílico del ácido 4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-carboxílico (1,78 g, 4,47 mmoles) preparado en el Ejemplo (4e), ácido trifluoroacético (5 ml, 64,9 mmoles) y diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente durante 8 horas y 20 minutos.

10 La mezcla de reacción se basificó con hidróxido sódico acuoso 5 N, se enfrió en un baño de agua con hielo. Entonces se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida dando un producto en bruto del compuesto del título (1,62 g) como un sólido marrón claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 1,03 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,41 (s, 2H), 2,12 (d, J= 1,6Hz, 2H), 3,14 (t, J= 6,0 Hz, 4H), 3,19 (t, J= 6,0Hz, 4H), 5,49 (t, J= 1,6Hz, 1H), 7,01-7,11 (m, 3H), 7,22 (ddd, J= 8,0, 7,2, 2,0Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

15 (4g)

Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina

20 A una mezcla de 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina (150 mg, 0,503 mmoles) preparada en el Ejemplo (4f), butiraldehído (0,09 ml, 1,011 mmoles) y tetrahidrofurano (7 ml) se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (270 mg, 1,274 mmoles) y ácido acético (0,03 ml, 0,524 mmoles) en ese orden a temperatura ambiente.

25 Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron acetato de etilo, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 120 mg de 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

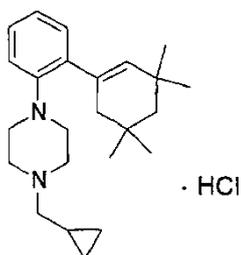
30 δ: 0,93 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,02 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,34 (q, J= 7,2Hz, 2H), 1,40 (s, 2H), 1,48-1,55 (m, 2H), 2,17 (d, J= 1,6Hz, 2H), 2,35-2,39 (m, 2H), 2,55 (brs, 4H), 3,02 (brs, 4H), 5,51 (t, J= 1,6Hz, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,07 (dd, J= 7,2, 1,6Hz, 1H), 7,19 (ddd, J= 8,0, 7,2, 1,6Hz, 1H).

El producto se disolvió en acetato de etilo y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. La disolución se concentró, se añadieron éter dietílico y hexano al residuo resultante, y los cristales se filtraron. Estos entonces se secaron con una bomba de vacío dando 124 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).

35 (Ejemplo 5)

Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina



5 A una mezcla de 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina (40 mg, 0,134 mmoles) preparada en el Ejemplo (4f), ciclopropanocarbaldéhidó (0,014 ml, 0,187 mmoles) y tetrahidrofurano (3 ml) se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (34 mg, 0,16 mmoles) y ácido acético (0,008 ml, 0,140 mmoles) en ese orden a temperatura ambiente.

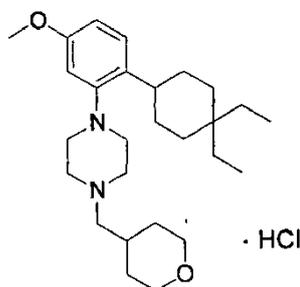
10 Después de agitar durante 1 hora, se añadieron acetato de etilo, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 38 mg de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina. El compuesto objetivo se confirmó por CCF y se usó para el siguiente procedimiento.

El compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. La disolución se concentró, y se añadió éter dietílico al residuo resultante para cristalizar. Se añadió hexano a la misma y se eliminó la disolución de éter dietílico-hexano sobrenadante. El sólido resultante residual se secó a presión reducida, dando 35 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

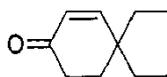
15 EM m/e (ESI) 353 (MH⁺).

(Ejemplo 6)

Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-5-metoxifenil]-4-(tetrahidropilan-4-ilmetil)piperazina



4,4-Dietil-2-ciclohexenona



20

Referencia: Michael E. Flaugh, Thomas A. Crowell, y Diane S. Farlow, J. Org. Chem., 1980, 45, 5399.

(6a)

4,4-Dietilciclohexanona



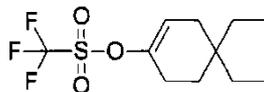
25 Se agitó una mezcla de 4,4-dietil-2-ciclohexenona (1 g, 6,57 mmoles), 10 % de paladio sobre carbono (60 mg, húmedo) y acetato de etilo (15 ml) durante 26 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se filtró, y entonces el filtrado se concentró a presión reducida dando un producto en bruto del compuesto del título (720 mg) como un aceite marrón.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 0,85 (t, J= 7,6Hz, 6H), 1,43 (q, J= 7,6Hz, 4H), 1,65 (dd, J= 7,2, 7,2Hz, 4H), 2,31 (dd, J= 7,2, 7,2Hz, 4H).

(6b)

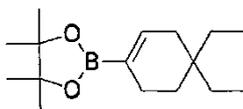
Éster 4,4-dietilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico

5 Una disolución de 4,4-dietilciclohexanona (720 mg, 4,67 mmoles) preparada en el Ejemplo (6a) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se enfrió a por debajo de -70 °C en un baño de nieve carbónica-acetona bajo una atmósfera de nitrógeno, y entonces se agitó. Se añadió gradualmente gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (disolución 1 M en tetrahidrofurano, 5,6 ml, 5,6 mmoles) a esta disolución. Después de agitar durante 60 minutos bajo las mismas condiciones, se añadió bis(trifluorometanosulfonimida) de *N*-fenilo (1,75 g, 4,9 mmoles) a la mezcla de reacción, y la agitación continuó durante 27 horas, calentándose lentamente hasta temperatura ambiente.

10 Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción. Entonces se añadieron acetato de etilo y salmuera a la mezcla de reacción y la fase orgánica se separó. Después de lavar la fase orgánica con ácido clorhídrico diluido e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado en ese orden, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 710 mg del compuesto del título como un aceite amarillo.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)
 δ: 0,80 (t, J= 7,6Hz, 6H), 1,21-1,40 (m, 4H), 1,55 (t, J= 6,6Hz, 2H), 1,95 (dt, J= 4,0, 2,8Hz, 2H), 2,25-2,30 (m, 2H), 5,63-5,66 (m, 1H).

(6c)

20 2-(4,4-Dietilciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

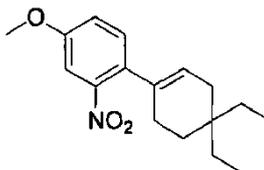
25 A una disolución de éster 4,4-dietilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico (5,11 g, 17,8 mmoles) preparado en el Ejemplo (6b) en dioxano (60 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (5,2 g, 20,5 mmoles), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (II)-diclorometano (580 mg, 0,71 mmoles) y acetato de potasio (5,3 g, 53,5 mmoles), y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 90 °C durante 4 horas.

30 La mezcla de reacción se enfrió al aire hasta temperatura ambiente, y la materia insoluble se separó por filtración. Se añadieron acetato de etilo y agua al filtrado resultante y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 4,16 g del compuesto del título como cristales blancos.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 0,76 (t, J= 7,6Hz, 6H), 1,13-1,37 (m, 18H), 1,84-1,86 (m, 2H), 2,05-2,10 (m, 2H), 6,48-6,50 (m, 1H).

(6d)

1-(4,4-Dietilciclohex-1-enil)-4-metoxi-2-nitrobenzoceno

35 Se agitó una mezcla de 4-bromo-3-nitroanisol (2 g, 8,62 mmoles), 2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (2,7 g, 10,3 mmoles) preparado en el Ejemplo (6c), trifosfato de potasio (2,7 g, 13,0 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (20 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y entonces se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,5 g, 0,43 mmoles). A continuación, la mezcla se agitó a una temperatura
 40 externa de 80 °C durante 26 horas.

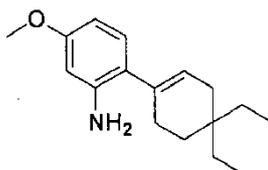
Después de enfriarse la mezcla de reacción, se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 2,4 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 0,82 (t, J= 7,2Hz, 6H), 1,22-1,54 (m, 6H), 1,87-1,94 (m, 2H), 2,14-2,20 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,48-5,54 (m, 1H), 7,04 (dd, J= 8,4, 2,8Hz, 1H), 7,16 (d, J= 8,4Hz, 1H), 7,29 (d, J= 2,8 Hz, 1H).

(6e)

2-(4,4-Dietilciclohex-1-enil)-5-metoxifenilamina



10

A una disolución de 1-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-metoxi-2-nitrobenceno (2,4 g, 8,3 mmoles) preparado en el Ejemplo (6d) en etanol (20 ml) se añadieron una disolución acuosa (5 ml) de cloruro de amonio (2,2 g, 41 mmoles) y polvo de hierro (1,2 g, 20,7 mmoles), y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se pasó a través de Celite para la filtración, y entonces se añadió salmuera al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el desecante se separó por filtración, y entonces el filtrado se concentró a presión reducida dando 2,6 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

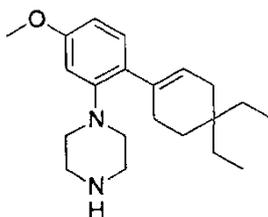
δ: 0,82 (t, J= 7,2 Hz, 6H), 1,21-1,56 (m, 6H), 1,92-1,96 (m, 2H), 2,16-2,22 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 5,61-5,65 (m, 1H), 6,24 (d, J= 2,8Hz, 1H), 6,29 (dd, J= 8,4, 2,8Hz, 1H), 6,87 (d, J= 8,4Hz, 1H).

20

No pudo identificarse el 2H del NH₂.

(6f)

1-[2-(4,4-Dietilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]piperazina



25 Se agitó una disolución de 2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-5-metoxifenilamina (2,6 g, 10 mmoles) preparada en el Ejemplo (6e) y clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (2,2 g, 12 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (10 ml) a una temperatura externa de 210 °C. Se insufló gas nitrógeno en el reactor varias veces durante la reacción para eliminar el exceso de gas cloruro de hidrógeno en el reactor. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y entonces se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 1,4 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

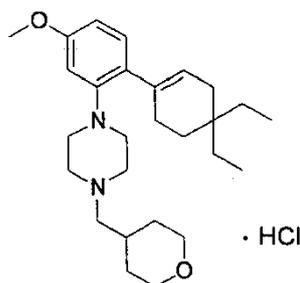
δ: 0,82 (t, J= 7,2Hz, 6H), 1,22-1,52 (m, 6H), 1,90-1,96 (m, 2H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,78-3,04 (m,8H), 3,79 (s, 3H), 5,61-5,66 (m,1H), 6,50 (dd, J= 8,4, 2,8Hz, 1H), 6,52 (d, J= 2,8Hz,1H), 6,99 (d, J= 8,4Hz, 1H).

35

No pudo identificarse el 1H del NH.

EM m/e (ESI) 329 (MH⁺).

(6g)

Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina

5 A una disolución de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]piperazina (90 mg, 0,27 mmoles) preparada en el Ejemplo (6f) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron tetrahidropiran-4-carbaldehído (37 mg, 0,32 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (87 mg, 0,41 mmoles) y ácido acético (32 mg, 0,57 mmoles) en ese orden, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 50 mg de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina como un aceite amarillo claro.

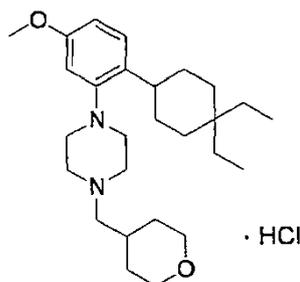
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 0,82 (t, J= 7,2Hz, 6H), 1,40-1,94 (m, 13H), 2,22 (d, J= 7,2Hz, 2H), 2,35-2,58 (m, 6H), 2,94-3,18 (m, 4H), 3,38 (td, J= 12, 2,0Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,90-4,00 (m, 2H), 5,59-5,64 (m, 1H), 6,47 (dd, J= 8,4, 2,8Hz, 1H), 6,51 (d, J= 2,8Hz, 1H), 6,97 (d, J= 8,4Hz, 1H).

15 El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo, y entonces se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el sólido residual se lavó con éter dietílico. Entonces se filtró dando 50 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM m/e (ESI) 427 (MH⁺).

20 (6h)

Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-5-metoxifenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina

25 Se añadió diez por ciento de paladio sobre carbono (100 mg, húmedo) a una disolución de clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina (34 mg) preparado en el Ejemplo (6g) en metanol (5 ml), y la mezcla se agitó durante 13 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente. La mezcla de reacción se pasó a través de Celite para la filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido residual se lavó con éter dietílico. Entonces se filtró dando 34 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

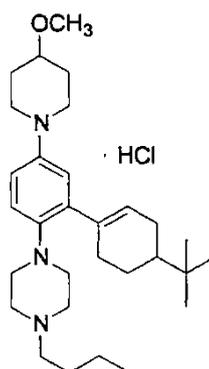
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)

30 δ: 0,82 (t, J= 7,2Hz, 3H), 0,83 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,20-1,82 (m, 17H), 2,16-2,28 (m, 2H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,10-3,36 (m, 6H), 3,48 (td, J= 12, 2,0Hz, 2H), 3,68 (d, J= 7,2Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,98 (dd, J= 7,2, 4,0Hz, 2H), 6,72 (d, J= 2,8Hz, 1H), 6,74 (dd, J= 8,4, 2,8Hz, 1H), 7,20 (d, J= 8,4Hz, 1H).

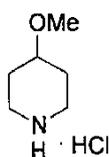
EM m/e (ESI) 429 (MH⁺).

(Ejemplo 7)

35 Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina



(7a)

Clorhidrato de 4-metoxipiperidina

- 5 Se añadió éster t-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (25,5 g, 127 mmoles) a una disolución mixta de tetrahidrofurano anhidro (100 ml) y dimetilformamida (40 ml). La disolución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo con agitación. Se añadió gradualmente hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 7,6 g, 190 mmoles) durante 3 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 70 minutos, y se enfrió a 0 °C otra vez. Se añadió gradualmente una disolución de yoduro de metilo (9,5 ml, 152 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml)-dimetilformamida (5 ml) a la mezcla de reacción durante 20 minutos. Se retiró el baño de hielo, y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora.

Después de la reacción, se añadieron agua y éter dietílico a la mezcla de reacción y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó 3 veces con agua, y entonces una vez con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida.

- 15 Se añadió acetato de etilo (200 ml) al residuo, y la mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó. Entonces se añadió gradualmente una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (100 ml) durante 10 minutos, y la temperatura aumentó lentamente hasta temperatura ambiente.

- Después de agitar durante 13 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano. Entonces se añadió un exceso de acetato de etilo y el sólido precipitado se filtró y se secó a presión reducida, dando 17,0 g del compuesto del título como cristales incoloros.

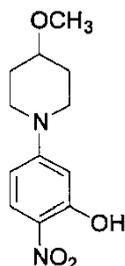
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 1,95-2,02 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 2H), 3,14-3,30 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,52-3,57 (m, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

(7b)

- 25 5-(4-Metoxipiperidin-1-il)-2-nitrofenol



Se agitó una mezcla de clorhidrato de 4-metoxipiperidina (9,10 g, 60,01 mmoles) preparado en el Ejemplo (7a), 5-fluoro-2-nitrofenol (6,91 g, 43,98 mmoles) y dimetilformamida (12 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió

trietilamina (15,24 ml, 109,95 mmoles) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 80 °C durante 3 horas y 30 minutos.

Después de la reacción, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y un disolvente mixto de acetato de etilo-éter dietílico a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 37,36 g del compuesto del título como cristales naranjas.

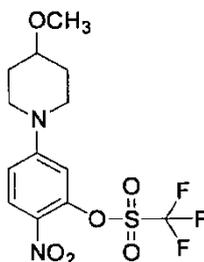
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 1,60-1,68 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 2H), 3,26 (ddd, J= 13,2, 8,0, 3,6Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,42-3,47(m, 1H), 3,62 (ddd, J= 13,2, 7,6, 3,6Hz, 2H), 6,24 (d, J= 2,8Hz, 1H), 6,36 (dd, J= 10,0, 2,8Hz, 1H), 7,87 (d, J= 10,0Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del OH.

(7c)

Éster 5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-nitrofenílico del ácido trifluorometanosulfónico



Se agitó una mezcla de 5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-nitrofenol (2,35 g, 8,16 mmoles) preparado en el Ejemplo (7b), trietilamina (5,7 ml, 40,9 mmoles) y diclorometano (50 ml) en un baño de agua con hielo, y entonces se añadió gradualmente gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (2 ml, 12,24 mmoles) durante 15 minutos, y la mezcla se agitó durante 10 minutos bajo las mismas condiciones.

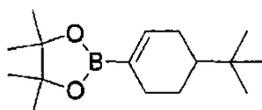
Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción, y entonces se añadieron acetato de etilo y agua y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 3,276 g del compuesto del título como un sólido naranja.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 1,66-1,74 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 3,27 (ddd, J= 13,2, 7,6, 3,6Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,58 (ddd, J= 12, 8,0, 3,6Hz, 2H), 6,54 (d, J= 2,8Hz, 1H), 6,72 (dd, J= 9,6, 2,8Hz, 1H), 8,07 (d, J= 9,6Hz, 1H).

(7d)

2-(4-t-Butilciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



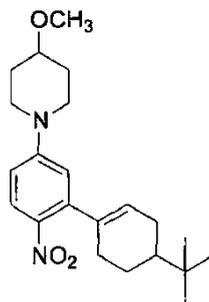
Al éster 4-t-butilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico (55,0 g, 192,1 mmoles) preparado en el Ejemplo (2a) se añadieron bis(pinacolato)diboro (56,1 g, 220,9 mmoles), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-dicloropaldio (II)-diclorometano (4,88 g, 5,98 mmoles), acetato de potasio (56,6 g, 576,3 mmoles) y dioxano (400 ml), y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 80 °C durante 16 horas.

Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió al aire hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la fase orgánica se separó. La fase orgánica obtenida se lavó nuevamente con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 38,97 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro, en forma racémica en la posición de t-butilo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 0,85 (s, 9H), 1,00-1,43 (m, 14H), 1,78-1,90 (m, 2H), 1,98-2,17 (m, 2H), 2,24-2,32 (m, 1H), 6,59 (dd, J= 2,0Hz, 1H).

(7e)

1-[3-(4-t-Butilciclohex-1-enil)-4-nitrofenil]-4-metoxipiperidina

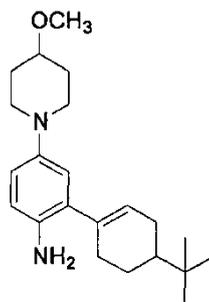
5 A una disolución de 5 éster -(4-metoxipiperidin-1-il)-2-nitrofenílico del ácido trifluorometanosulfónico (3,276 g, 8,52 mmoles) preparado en el Ejemplo (7c) en 1,2-dimetoxietano (80 ml) se añadieron 2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (2,478 g, 9,38 mmoles) preparado en el Ejemplo (7d), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (492 mg, 0,426 mmoles) y trifosfato de potasio (2,714 g, 12,79 mmoles), y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 90 °C durante 2 horas y 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno.

10 Después de la reacción, se añadieron salmuera y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 1,87 g del compuesto del título como cristales naranjas, en forma racémica en la posición de t-butilo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

15 δ: 0,90 (s, 9H), 1,38-1,43 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,86-2,00(m, 3H), 2,13-2,33 (m, 4H), 3,21 (ddd, J= 12,4, 8,4, 3,6Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,67 (ddd, J= 11,2, 7,2, 3,6Hz, 2H), 5,57(t, J=2,4Hz, 1H), 6,54 (d, J= 2,8Hz, 1H), 6,72 (dd, J= 9,6, 2,8Hz, 1H), 8,07 (d, J= 9,6Hz, 1H).

(7f)

2-(4-t-Butilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenilamina

20 Se añadieron 1-[3-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-nitrofenil]-4-metoxipiperidina (1,87 g, 5,02 mmoles) preparada en el Ejemplo (7e), cloruro de amonio (93,6 mg, 1,75 mmoles), una disolución mixta de etanol (30 ml)-agua (10 ml) y polvo de hierro (981 mg, 17,57 mmoles) de uno en uno, y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 90 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno.

25 Se añadieron cloruro de amonio (30 mg, 0,56 mmoles) y polvo de hierro (300 mg, 5,37 mmoles) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 3 horas y 15 minutos bajo las mismas condiciones.

30 Se filtraron las materias insolubles de la mezcla de reacción, y entonces se añadieron acetato de etilo y salmuera al filtrado. La fase orgánica se separó y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 1,155 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro, en forma racémica en la posición de t-butilo.

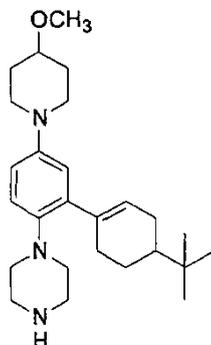
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

35 δ: 0,90 (s, 9H), 1,24-1,42 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 2H), 1,90-2,06 (m, 4H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,28-2,32 (m, 2H), 2,72-2,80(m, 2H), 3,26-3,37 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,75 (brs, 1H), 6,63 (d, J= 8,4Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,71 (d, J= 8,4Hz, 1H).

No pudo identificarse el 2H del NH₂.

(7g)

1-[2-(4-t-Butilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina



- 5 A una disolución de 2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenilamina (1,155 g, 3,37 mmoles) preparada en el Ejemplo (7f) en 1,2-diclorobenceno (15 ml) se añadió clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (722 mg, 4,04 mmoles), y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 200 °C bajo una atmósfera de nitrógeno.

Se eliminó el exceso de gas cloruro de hidrógeno en el reactor usando una corriente de nitrógeno varias veces durante la reacción.

- 10 Después de 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de potasio acuoso a la mezcla de reacción para basificar la fase acuosa, y entonces se añadieron acetato de etilo y una pequeña cantidad de metanol. La fase orgánica se separó y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 660 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro, en forma racémica en la posición de t-butilo.
- 15

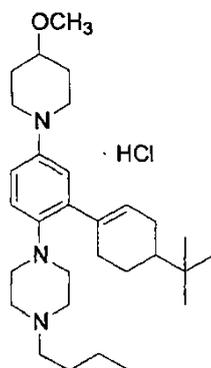
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 0,84 (s, 9H), 1,12-1,32 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,80-1,98 (m, 4H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,59-2,62 (m, 1H), 2,76 (td, J= 12,0, 2,8Hz, 4H), 2,83-2,91 (m, 6H), 3,22-3,28 (m, 1H), 3,31(s, 3H), 3,36-3,42 (m, 2H), 5,63 (t, J= 2,4Hz, 1H), 6,67 (d, J= 3,2Hz, 1H), 6,70 (dd, J= 8,4, 3,2Hz, 1H), 6,81 (d, J= 8,4Hz, 1H).

- 20 No pudo identificarse el 1H del NH.

(7h)

Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina



- 25 A una disolución de 1-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina (100 mg, 0,243 mmoles) preparada en el Ejemplo (7g) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadieron butiraldehído (0,0281 ml, 0,316 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (87,1 mg, 0,316 mmoles) y ácido acético (0,0267 ml, 0,466 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y 30 minutos.

- 30 Después de completarse la reacción, se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano)

dando 103 mg de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina como un sólido incoloro, en forma racémica en la posición de t-butilo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

5 δ : 0,89-0,96 (m, 12H), 1,18-1,39 (m, 4H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,86-2,06 (m, 4H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,30-2,42 (m, 3H), 2,47-2,60 (m, 4H), 2,66-2,74 (m, 1H), 2,78-2,86 (m, 2H), 2,89-3,06 (m, 4H), 3,28-3,35 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,41-3,48 (m, 2H), 5,69 (brs, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,76 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 6,89 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H).

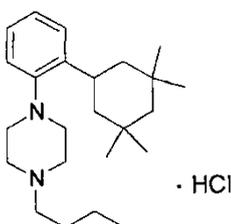
El producto se disolvió en acetato de etilo (3 ml), y entonces se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,11 ml, 0,44 mmoles).

10 El disolvente de reacción se eliminó a presión reducida, se añadió éter dietílico y el sólido resultante se filtró dando 83 mg del compuesto del título como un sólido incoloro, en forma racémica en la posición de t-butilo.

EM m/e (ESI) 468 (MH^+).

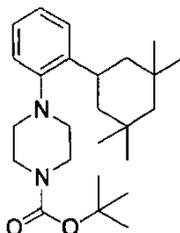
(Ejemplo 8)

Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



15 (8a)

Éster t-butílico del ácido 4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico



20 Se agitó una mezcla de éster t-butílico del ácido 4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-carboxílico (3,87 g, 9,71 mmoles) preparado en el Ejemplo (4e), 10 % de paladio sobre carbono (2,3 g, húmedo), metanol (25 ml) y tetrahidrofurano (25 ml) durante 22 horas y 30 minutos bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente.

Después de filtrar la mezcla de reacción, el filtrado se concentró. Se añadió acetato de etilo al residuo, la mezcla se filtró otra vez, y el filtrado se concentró a presión reducida dando un producto en bruto del compuesto del título (3,83 g) como un aceite amarillo claro.

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

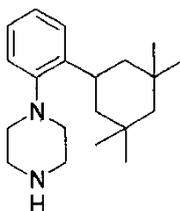
δ : 0,92 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,12-1,47 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,83 (brs, 4H), 3,59 (tt, $J=12,4, 2,8\text{Hz}$, 1H), 7,07 (td, $J=7,6, 1,2\text{Hz}$, 1H), 7,10 (dd, $J=7,6, 1,2\text{Hz}$, 1H), 7,16 (td, $J=7,6, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,24 (dd, $J=7,6, 2,0\text{Hz}$, 1H).

No pudo identificarse el 4H del anillo de piperazina.

EM m/e (ESI) 401 (MH^+).

30 (8b)

1-[2-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



Se agitó una mezcla de éster t-butílico del ácido 4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (9,79 g, 24,44 mmoles) preparado en el Ejemplo (8a), ácido trifluoroacético (25 ml, 346 mmoles) y diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos.

- 5 Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo y se basificó con hidróxido sódico acuoso 5 N. Entonces se añadieron acetato de etilo y agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió hexano al residuo resultante para precipitar cristales, y los cristales se filtraron y se secaron con una bomba de vacío dando 4,94 g del compuesto del título como cristales incoloros.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) para el lote de los 4,94 g anteriores:

δ: 0,94 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,13-1,44 (m, 6H), 3,17 (brs, 4H), 3,35 (brs, 4H), 3,47 (tt, J= 12,4, 2,8Hz, 1H), 7,10-7,30 (m, 4H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

- 15 Después de concentrar las aguas de cristalización producidas en la filtración dando 4,94 g del compuesto del título, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 2,23 g del compuesto del título como cristales incoloros.

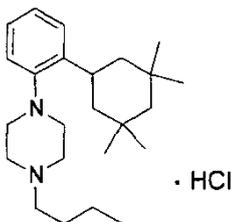
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) para el lote de los 2,23 g anteriores:

- 20 δ: 0,92 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 1,17-1,35 (m, 4H), 1,41-1,46 (m, 2H), 2,84-2,86 (m, 4H), 3,01-3,03 (m, 4H), 3,59 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 7,04-7,16 (m, 3H), 7,21 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

(8c)

Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



- 25 A una disolución de 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (300 mg, 1,00 mmoles) preparada en el Ejemplo (8b) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadieron butiraldehído (107 mg, 1,49 mmoles), triacetoxiborohidruo de sodio (420 mg, 1,99 mmoles) y ácido acético (60 mg, 0,99 mmoles) en ese orden, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas y 30 minutos. Después de completarse la reacción, se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y entonces el desecante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 270 mg de 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina como un aceite amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

- 35 δ: 0,92 (s, 6H), 0,94 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,12 (s, 6H), 1,20-1,60 (m, 10H), 2,37-2,41 (m, 2H), 2,40-2,62 (brs, 4H), 2,92(t, J=4,8Hz, 4H), 3,57 (tt, J= 12,4, 2,8 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,19-7,22 (m, 1H).

El producto se disolvió en diclorometano (5 ml), y entonces se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,21 ml, 0,83 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente de la mezcla de reacción se separó por destilación a presión reducida dando un producto en bruto del compuesto del título (290 mg) como un sólido amarillo claro. Se añadió acetato de etilo (30 ml) al producto en bruto

obtenido (290 mg) y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 100 °C durante 2 horas para completar la disolución. Entonces se enfrió lentamente al aire hasta temperatura ambiente y se agitó durante 21 horas. El clorhidrato precipitado se filtró dando 235 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

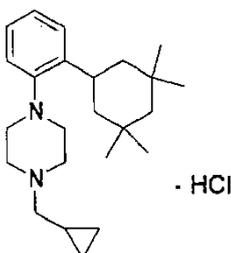
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)

5 δ: 0,96 (s, 6H), 1,03 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,18-1,52 (m, 10H), 1,72-1,81 (m, 2H), 3,10-3,75 (m, 8H), 3,56 (tt, J= 12,4, 2,8Hz, 1H), 7,13-7,20 (m, 3H), 7,26-7,29 (m, 1H).

EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).

(Ejemplo 9)

Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



10

A una disolución de 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (200 mg, 0,666 mmoles) preparada en el Ejemplo (8b) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió ciclopropanocarbaldehído (70 mg, 0,999 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (282 mg, 1,33 mmoles) a la mezcla de reacción, y después de agitar durante 5 minutos, se añadió ácido acético (0,038 ml, 0,666 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

15

Después de completarse la reacción, se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 182 mg de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina como cristales incoloros.

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 0,12-0,16 (m, 2H), 0,52-0,56 (m, 2H), 0,88-0,96 (m, 1H), 0,92 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,13-1,45 (m, 6H), 2,32 (d, J = 6,4Hz, 2H), 2,70 (brs, 4H), 2,95 (t, J = 4,4Hz, 4H), 3,60 (tt, J = 12,4, 2,8Hz, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,20-7,22 (m, 1H).

25

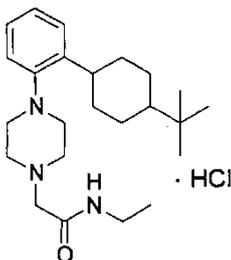
El compuesto obtenido (147 mg, 0,415 mmoles) se disolvió en diclorometano (3 ml), y entonces se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,11 ml, 0,456 mmoles) a la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (13 ml) al residuo resultante, y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 100 °C durante 1 hora para completar la disolución. Entonces, la disolución se enfrió al aire hasta temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas y 45 minutos. El precipitado de clorhidrato se filtró dando 134 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

30

EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).

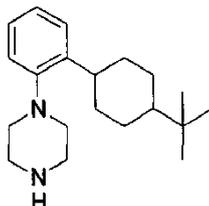
(Ejemplo 10)

Clorhidrato de 2-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]-N-etilacetamida



35

(10a)

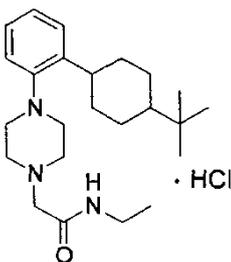
1-[2-(4-t-Butilciclohexil)fenil]piperazina

5 A una mezcla de la 2-(4-t-butilciclohexil)fenilamina (810 mg, 3,5 mmoles) preparada en el Ejemplo (2c) y 1,2-diclorobenceno (5 ml) se añadió clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (750 mg, 4,2 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y 30 minutos.

10 La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo y tetrahidrofurano. La fase orgánica recogida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/metanol) dando 420 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

EM m/e (ESI) 301 (MH⁺).

(10b)

Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}-N-etilacetamida

15 Se agitó una mezcla de la 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazina (400 mg, 1,33 mmoles) preparada en el Ejemplo (10a), 2-cloro-N-etilacetamida (200 mg, 1,65 mmoles), carbonato de potasio (400 mg, 2,89 mmoles) y dimetilformamida (15 ml) a una temperatura externa de 115 °C durante 2 horas.

20 Después de la reacción, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó dos veces con agua y entonces con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 506 mg de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}-N-etilacetamida como un aceite incoloro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

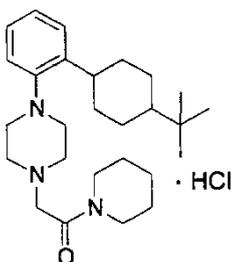
δ: 0,88 (s, 9H x 0,6), 0,90 (s, 9H x 0,4), 1,10-1,21 (m, 6H), 1,35-1,48 (m, 2H), 1,68-1,98 (m, 4H), 2,67 (brs, 4H), 2,87-2,92 (m, 4H), 3,06 (s, 2H x 0,6), 3,09 (s, 2H x 0,4), 3,30-3,40 (m, 4H), 7,05-7,22 (m, 3H+1H x 0,4), 7,44 (d, J= 8,0Hz, 1H x 0,6).

30 El producto se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. La disolución se concentró a presión reducida, se añadió éter dietílico al residuo resultante y se filtraron los cristales precipitados. A continuación, los cristales se secaron a presión reducida dando 476 mg del compuesto del título como cristales incoloros, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

EM m/e (ESI) 386 (MH⁺).

(Ejemplo 11)

Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}-1-(piperidin-1-il)etanona



Se agitó una mezcla de la 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazina (50 mg, 0,166 mmoles) preparada en el Ejemplo (10a), 1-(2-cloroacetil)piperidina (33 mg, 0,204 mmoles), carbonato de potasio (60 mg, 0,434 mmoles) y dimetilformamida (5 ml) a una temperatura externa de 115 °C durante 2 horas.

- 5 Se añadieron acetato de etilo, cloruro de amonio acuoso saturado y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó dos veces con salmuera y luego con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 51 mg de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}-1-(piperidin-1-il)etanona como un aceite incoloro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

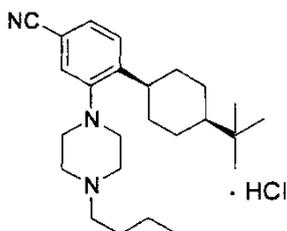
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 0,88 (s, 9H x 0,6), 0,90 (s, 9H x 0,4), 1,10-1,27 (m, 2H), 1,35-1,46 (m, 2H), 1,54-1,98 (m, 10H), 2,65 (brs, 4H), 2,85-2,92 (m, 4H), 2,94-3,04 (m, 1H x 0,4), 3,24 (s, 2H x 0,6), 3,26 (s, 2H x 0,4), 3,35-3,47 (m, 1H+1H x 0,6), 3,50-3,58 (m, 4H), 7,05-7,28 (m, 3H+1H x 0,4), 7,40 (d, J= 8,0Hz, 1H x 0,6).

- 15 El producto se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. La disolución se concentró, se añadió acetato de etilo al residuo resultante, y la mezcla se concentró adicionalmente. Se añadió éter dietílico al residuo resultante, y se filtraron los cristales precipitados y se secaron a presión reducida dando 37 mg del compuesto del título como cristales incoloros, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo. EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).

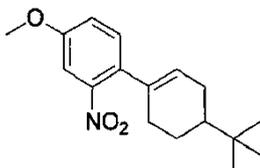
20 (Ejemplo 12)

Clorhidrato de *cis*-4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzonitrilo



(12a)

1-(4-t-Butilciclohex-1-enil)-4-metoxi-2-nitrobenceno



- 25 Se agitó una mezcla del 2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (3,17 g, 12 mmoles) preparado en el Ejemplo (7d), 1-bromo-4-metoxi-2-nitrobenceno (2,32 g, 10 mmoles), trifosfato de potasio (4,8 g, 15 mmoles), 1,2-dimetoxietano (30 ml) y agua (5 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla de reacción se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (578 mg, 0,5 mmoles). La mezcla se agitó a una temperatura externa de 70 °C durante 18 horas y 30 minutos.

- 30 Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, que entonces se pasó a través de Celite para la filtración. El filtrado se sometió a distribución aceite-agua y la fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se

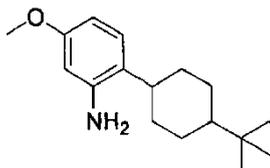
purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 2,89 g del compuesto del título como un sólido amarillo, en forma racémica en la posición de t-butilo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

5 δ: 0,89 (s, 9H), 1,31-1,43 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,13-2,34 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,59-5,61 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

(12b)

2-(4-t-Butilciclohexil)-5-metoxifenilamina



10 Se agitó una mezcla del 1-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-metoxi-2-nitrobenzoceno (2,89 g, 10,0 mmoles) preparado en el Ejemplo (12a), 10 % de paladio sobre carbono (1,0 g, húmedo), metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (15 ml) durante 12 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente.

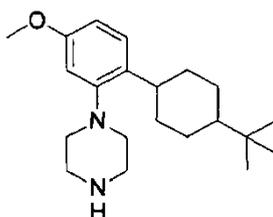
15 La mezcla de reacción se pasó a través de Celite para la filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) dando 2,56 g del compuesto del título como un sólido amarillo, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

20 δ: 0,86 (s, 9H x 0,65), 0,89 (s, 9H x 0,35), 1,05-1,46 (m, 4H), 1,58-1,66 (m, 2H x 0,65), 1,70-1,81 (m, 2H x 0,65), 1,88-1,98 (m, 4H x 0,35), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,34 (tt, J = 11,6, 3,2Hz, 1H x 0,35), 2,84-2,89 (m, 1H x 0,65), 3,65 (brs, 2H), 3,74 (s, 3H x 0,35), 3,75 (s, 3H x 0,65), 6,25-6,26 (m, 1H), 6,32-6,36 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H x 0,35), 7,24 (d, J = 8,4Hz, 1H x 0,65).

(12c)

1-[2-(4-t-Butilciclohexil)-5-metoxifenil]piperazina



25 A una disolución de 2-(4-t-butilciclohexil)-5-metoxifenilamina (2,56 g, 9,79 mmoles) preparada en el Ejemplo (12b) en 1,2-diclorobenceno (10 ml) se añadió clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (2,10 g, 11,75 mmoles), la mezcla se agitó a una temperatura externa de 200 °C bajo una atmósfera de nitrógeno.

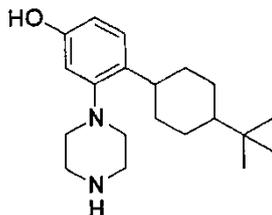
Durante la reacción, se insufló una corriente de nitrógeno en el reactor para eliminar el gas cloruro de hidrógeno en el reactor. Este procedimiento se repitió varias veces.

30 Después de 1 hora y 30 minutos, la mezcla se enfrió al aire hasta temperatura ambiente. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó, después de lo cual la materia insoluble en la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 1,77 g del compuesto del título como un aceite marrón, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

40 δ: 0,88 (s, 9H x 0,65), 0,89 (s, 9H x 0,35), 1,09-1,21 (m, 4H), 1,36-1,45 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,68-1,97 (m, 4H), 2,77-2,83 (m, 4H), 2,91 (tt, J = 12,4, 3,2Hz, 1H x 0,35), 2,98-3,03 (m, 4H), 3,32 (tt, J = 5,2Hz, 1H x 0,65), 3,77 (s, 3H x 0,35), 3,783 (s, 3H x 0,65), 6,61-6,67 (m, 1H x 0,65 + 2H x 0,35), 6,73 (d, J = 2,4Hz, 1H x 0,65), 7,13 (d, J = 8,8Hz, 1H x 0,35), 7,34 (d, J = 8,4Hz, 1H x 0,65).

(12d)

4-(4-t-Butilciclohexil)-3-piperazin-1-ilfenol

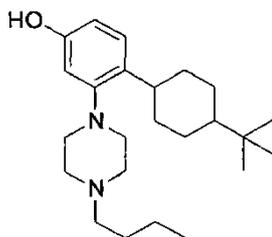
5 Se agitó una mezcla de la 1-[2-(4-t-butilciclohexil)-5-metoxifenil]piperazina (1,77 g, 5,36 mmoles) preparada en el Ejemplo (12c), 48 % de ácido bromhídrico (50 ml) y ácido acético (30 ml) a una temperatura externa de 130 °C durante 8 horas y 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno.

10 A continuación, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo y se agitó. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8-9 con hidróxido sódico acuoso 5 N. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua, y entonces se añadió un disolvente mixto de metanol y acetato de etilo (relación de mezcla (v/v) = 1/5) al sólido. La materia insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo resultante, y entonces la mezcla se sonicó y el sólido resultante se filtró. El sólido se secó a presión reducida, dando 1,43 g del compuesto del título como un sólido marrón claro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

15 δ: 0,85 (s, 9H x 0,65), 0,86 (s, 9H x 0,35), 1,00-1,90 (m, 9H), 2,17 (brs, 1H), 2,59-2,68 (m, 1H x 0,35 + 4H), 2,75-2,83 (m, 4H), 3,20-3,25 (m, 1H x 0,65), 6,40-6,46 (m, 1H x 0,35 + 1H), 6,52 (d, J= 2,8Hz, 1H x 0,65), 6,95 (d, J= 8,4Hz, 1H x 0,35), 7,12 (d, J= 8,4Hz, 1H x 0,65), 9,03 (brs, 1H x 0,35), 9,05 (brs, 1H x 0,65).

(12e)

4-(4-t-Butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenol

20 Se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) 4-(4-t-butilciclohexil)-3-piperazin-1-ilfenol (1 g, 3,16 mmoles) preparado en el Ejemplo (12d), y la disolución se enfrió en un baño de agua con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadieron butiraldehído (0,31 ml, 3,48 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (1 g, 4,74 mmoles) y ácido acético (0,18 ml, 3,16 mmoles) en ese orden, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente con agitación.

30 A continuación, la mezcla se agitó durante 4 horas y 30 minutos, y se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción para extinguir la reacción. Se añadieron adicionalmente acetato de etilo y agua, y la mezcla de reacción resultante se transfirió a un embudo de decantación y se agitó vigorosamente, y entonces se dejó estar. Se eliminó la fase acuosa separada y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y entonces el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 886 mg del compuesto del título como cristales incoloros, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

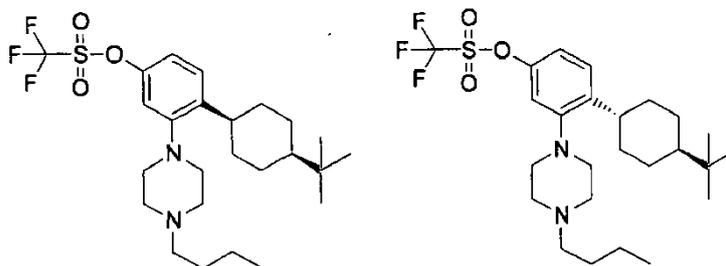
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

35 δ: 0,88 (s, 9H x 0,7), 0,89 (s, 9H x 0,3), 0,94 (t, J= 7,6Hz, 3H), 1,01-1,96 (m, 13H), 2,42-2,92 (m, 1H x 0,3 + 10H), 3,28 (tt, J= 5,2, 5,2Hz, 1H x 0,7), 6,53-6,59 (m, 1H), 6,65 (d, J= 2,8Hz, 1H x 0,3), 6,71 (d, J= 2,8Hz, 1H x 0,7), 7,06 (d, J= 8,4Hz, 1H x 0,3), 7,27 (d, J= 8,4Hz, 1H x 0,7).

No pudo identificarse el 1H del OH.

(12f)

Éster *cis*-4-(4-*t*-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenílico ácido trifluorometanosulfónico y éster *trans*-4-(4-*t*-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenílico del ácido trifluorometanosulfónico



5 Se enfrió una disolución de 4-(4-*t*-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenol (1,6 g, 4,29 mmoles) preparado en el Ejemplo (12e) y trietilamina (3,1 ml, 22,24 mmoles) en diclorometano anhidro (30 ml) en un baño de hielo-etanol. Se añadió gradualmente gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,1 ml, 6,54 mmoles) a la disolución durante 30 minutos con agitación.

Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron acetato de etilo, cloruro de amonio acuoso saturado y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 946 mg de éster *cis*-4-(4-*t*-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenílico del ácido trifluorometanosulfónico, 110 mg de éster *trans*-4-(4-*t*-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenílico del ácido trifluorometanosulfónico y 946 mg de una mezcla de *cis/trans*, cada uno como un aceite incoloro. La mezcla de *cis/trans* se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 214 mg de éster *cis*-4-(4-*t*-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenílico del ácido trifluorometanosulfónico, 82 mg de éster *trans*-4-(4-*t*-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenílico del ácido trifluorometanosulfónico y 434 mg de una mezcla de *cis/trans*, cada uno como un aceite incoloro.

forma *cis*:

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 0,89 (s, 9H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,15-1,45 (m, 6H), 1,47-1,67 (m, 3H), 1,67-1,80 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,37-2,44 (m, 2H), 2,59 (brs, 4H), 2,88 (t, J = 4,8Hz, 4H), 3,35 (tt, J = 5,2, 5,2Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 2,8Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,8Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4Hz, 1H).

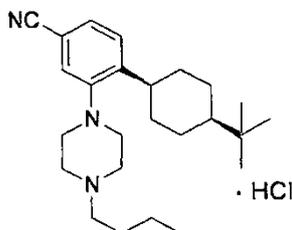
forma *trans*:

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ: 0,90 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,08-1,20 (m, 2H), 1,32-1,46 (m, 4H), 1,48-1,62 (m, 3H), 1,78-1,94 (m, 4H), 2,40-2,46 (m, 2H), 2,62 (brs, 4H), 2,89 (t, J = 4,8Hz, 4H), 2,94 (tt, J = 12,0, 3,6Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,4Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 9,2, 2,4Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,2Hz, 1H).

(12 g)

30 Clorhidrato de *cis*-4-(4-*t*-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzonitrilo



Se agitó una mezcla del éster *cis*-4-(4-*t*-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (1,16 g, 2,3 mmoles) preparado en el Ejemplo (12f), cianuro de cinc (2,7 g, 23 mmoles) y dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (370 mg, 0,32 mmoles) a esta mezcla. A continuación, la mezcla se agitó a una temperatura externa de 100 °C durante 19 horas y 10 minutos.

Se añadieron acetato de etilo, amoniaco acuoso diluido y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con amoniaco acuoso diluido, agua y salmuera en ese orden y a

continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 880 mg de *cis*-4-(4-*t*-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzonitrilo como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

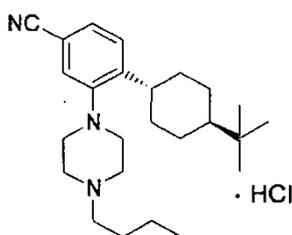
- 5 δ: 0,88 (s, 9H), 0,94 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,15-1,44 (m, 6H), 1,48-1,67 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H), 2,38-2,44 (m, 2H), 2,59 (brs, 4H), 2,88 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,38 (tt, J= 5,6, 5,6Hz, 1H), 7,34 (dd, J= 7,6, 2,0Hz, 1H), 7,35 (d, J= 2,0Hz, 1H), 7,47 (d, J= 7,6Hz, 1H).

10 El producto se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. La disolución se concentró, se añadieron éter dietílico y hexano al residuo resultante, y se filtraron los cristales precipitados. A continuación, los cristales se secaron a presión reducida dando 892 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

EM m/e (ESI) 382 (MH⁺).

(Ejemplo 13)

Clorhidrato de *trans*-4-(4-*t*-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzonitrilo



15 Se agitó una mezcla del éster *trans*-4-(4-*t*-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (30 mg, 0,0594 mmoles) preparado en el Ejemplo (12f), cianuro de cinc (8 mg, 0,0681 mmoles) y dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6 mg, 0,0052 mmoles) a la mezcla. A continuación, la mezcla se agitó a una temperatura externa de 100 °C durante 9 horas. Se añadieron adicionalmente cianuro de cinc (70 mg, 0,596 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0,0173 mmoles) a la mezcla de reacción, que entonces se agitó a una temperatura externa de 100 °C durante 14 horas y 10 minutos.

25 Después de la reacción, se añadieron acetato de etilo, amoniaco acuoso diluido y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica recogida se lavó con amoniaco acuoso diluido, agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 10 mg de *trans*-4-(4-*t*-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzonitrilo como un aceite amarillo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

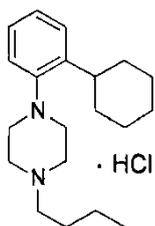
- 30 δ: 0,90 (s, 9H), 0,95 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,09-1,20 (m, 2H), 1,31-1,46 (m, 4H), 1,49-1,58 (m, 3H), 1,77-1,96 (m, 4H), 2,40-2,46 (m, 2H), 2,62 (brs, 4H), 2,89 (t, J= 5,2Hz, 4H), 2,99 (tt, J= 12,0, 3,2Hz, 1H), 7,27 (d, J= 7,6Hz, 1H), 7,30 (d, J= 1,6Hz, 1H), 7,32 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H).

35 El producto se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. La disolución se concentró, se añadieron éter dietílico y hexano al residuo resultante para solidificar, y entonces se trituró por sonicación. Después de eliminar el sobrenadante, el sólido resultante residual se secó a presión reducida, dando 7 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

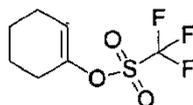
EM m/e (ESI) 382 (MH⁺).

(Ejemplo 14)

Clorhidrato de 1-butil-4-(2-ciclohexilfenil)piperazina



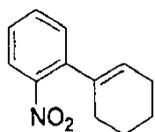
Éster ciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico



Referencia: Crich, D.; Smith, M.; Yao, Q.; Picione, J.; Synthesis 2001, (2), 323-326.

5 (14a)

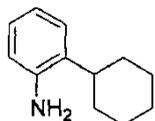
2-(Ciclohex-1-enil)nitrobencono



10 Se usó éster ciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico (1,0 g, 5,9 mmoles) como material de partida en lugar del éster 4-t-butilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico para reacción de un modo similar al Ejemplo (2b) y se trató de una manera similar dando 0,56 g del compuesto del título como un aceite rojo.

(14b)

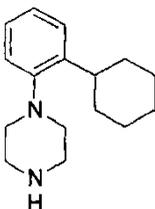
2-Ciclohexilfenilamina



15 Se hizo reaccionar 2-(ciclohex-1-enil)nitrobencono (0,56 g, 2,75 mmoles) preparado en el Ejemplo (14a) y se trató de un modo similar al Ejemplo (2c) dando 0,51 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

(14c)

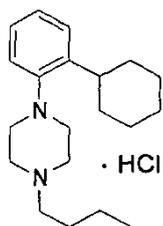
1-(2-Ciclohexilfenil)piperazina



20 Se hizo reaccionar 2-ciclohexilfenilamina (0,48 g, 2,75 mmoles) preparada en el Ejemplo (14b) y se trató de un modo similar al Ejemplo (3c) dando 0,25 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

(14d)

Clorhidrato de 1-butil-4-(2-ciclohexilfenil)piperazina

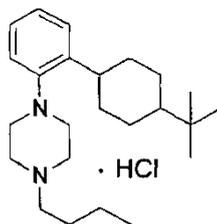


Se usó la 1-(2-ciclohexilfenil)piperazina (0,25 g, 1,02 mmoles) preparada en el Ejemplo (14c) como material de partida, y se usó butiraldehído en lugar de tetrahidropiran-4-carbaldehído para la reacción y el tratamiento de un modo similar al Ejemplo (6g) dando 195 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

5 EM m/e (ESI) 301 (MH⁺).

(Ejemplo 15)

Clorhidrato de 1-Butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazina



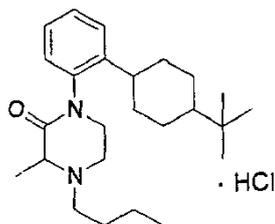
10 Se usó la 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazina (160 mg, 0,53 mmoles) preparada en el Ejemplo (10a) como material de partida.

La reacción y el tratamiento se llevaron a cabo de un modo similar al Ejemplo (6g) usando butiraldehído en lugar de tetrahidropiran-4-carbaldehído, dando 65 mg del compuesto del título como cristales incoloros, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).

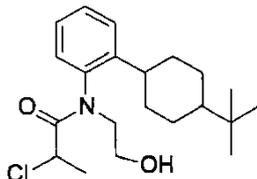
15 (Ejemplo 16)

Clorhidrato de 4-butil-1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-3-metilpiperazin-2-ona



(16a)

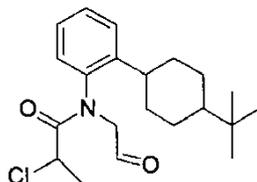
N-[2-(4-t-Butilciclohexil)fenil]-2-cloro-N-(2-hidroxi-etil)propionamida



20 Se usó el 2-[2-(4-t-butilciclohexil)fenilamino]etanol (271 mg, 0,984 mmoles) preparado en el Ejemplo (2d) como material de partida.

25 Se usó cloruro de 2-cloropropionilo en lugar de cloruro de cloroacetilo para reacción de un modo similar al Ejemplo (2e) y se trató de una manera similar, dando 136 mg del compuesto del título como un aceite incoloro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo y metilo.

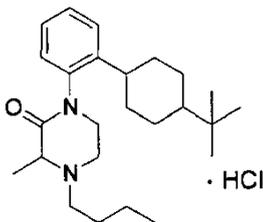
(16b)

N-[2-(4-*t*-Butilciclohexil)fenil]-2-cloro-*N*-(2-oxoetil)propionamida

5 Se usó la *N*-[2-(4-*t*-butilciclohexil)fenil]-2-cloro-*N*-(2-hidroxietyl)propionamida (134 mg, 0,366 mmoles) preparada en el Ejemplo (16a) como material de partida.

Ésta se hizo reaccionar y se trató de un modo similar al Ejemplo (2f) dando un producto en bruto del compuesto del título (166 mg) como un aceite amarillo claro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de *t*-butilciclohexilo y metilo.

(16c)

10 Clorhidrato de 4-butil-1-[2-(4-*t*-butilciclohexil)fenil]-3-metilpiperazin-2-ona

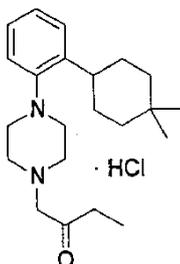
Se usó la *N*-[2-(4-*t*-butilciclohexil)fenil]-2-cloro-*N*-(2-oxoetil)propionamida (165 mg) preparada en el Ejemplo (16b) como material de partida.

15 Ésta se hizo reaccionar y se trató de un modo similar al Ejemplo (2g) dando 80 mg de 4-butil-1-[2-(4-*t*-butilciclohexil)fenil]-3-metilpiperazin-2-ona como un aceite amarillo claro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de *t*-butilciclohexilo y metilo.

El producto se convirtió en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (2g) dando 51 mg del compuesto del título como un sólido marrón claro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de *t*-butilciclohexilo y metilo.

EM m/e (ESI) 385 (MH⁺).

20 (Ejemplo 17)

Clorhidrato de 1-{4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona

Se usó la 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazina (420 mg, 1,54 mmoles) preparada en el Ejemplo (3c) como material de partida.

25 Se usó 1-bromo-2-butanona en lugar de 2-cloro-*N*-etilacetamida y se usó acetonitrilo en lugar de dimetilformamida, para reacción de un modo similar al Ejemplo (10b) y se trató de una manera similar dando 488 mg de 1-{4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona como un aceite amarillo.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

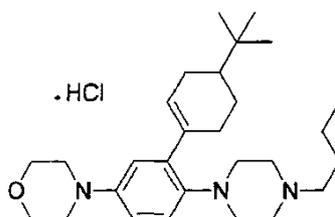
30 δ: 0,97 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,10 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,29-1,36 (m, 2H), 1,46-1,68 (m, 6H), 2,51 (q, J= 7,2Hz, 2H), 2,58-2,72 (br, 4H), 2,90-3,00 (m, 5H), 3,28 (s, 2H), 7,06-7,18 (m, 3H), 7,25-7,28 (m, 1H).

El aceite se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. La disolución se diluyó con hexano y se concentró a presión reducida. Al residuo sólido resultante se añadió éter dietílico-hexano, se trituró por sonicación y entonces se filtró dando 496 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

5 EM m/e (ESI) 343 (MH⁺).

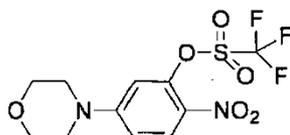
(Ejemplo 18)

Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]morfolina



(18a)

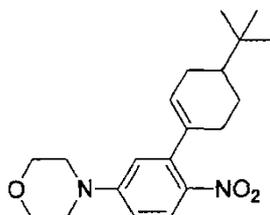
10 Éster 5-morfolin-4-il-2-nitrofenílico del ácido trifluorometanosulfónico



La reacción y el tratamiento se llevaron a cabo de un modo similar al Ejemplo (7c), usando 5-morfolin-4-il-2-nitrofenol (12 g, 53,5 mmoles) como material de partida en lugar de 5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-nitrofenol, y usando piridina en lugar del disolvente de diclorometano-trietilamina, dando 17,24 g del compuesto del título como cristales amarillos.

15 (18b)

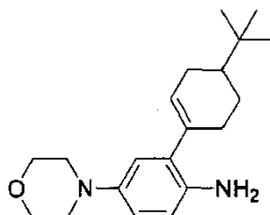
4-[3-(4-t-Butilciclohex-1-enil)-4-nitrofenil]morfolina



20 Se usó el éster 5-morfolin-4-il-2-nitrofenílico del ácido trifluorometanosulfónico (3,08 g, 8,64 mmoles) preparado en el Ejemplo (18a) como material de partida para reacción de un modo similar al Ejemplo (7e) y se trató de una manera similar. Por consiguiente, se obtuvieron 2,68 g del compuesto del título como cristales amarillos, en forma racémica en la posición de t-butilo.

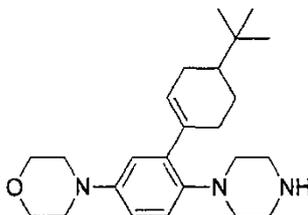
(18c)

2-(4-t-Butilciclohex-1-enil)-4-morfolin-4-il)fenilamina



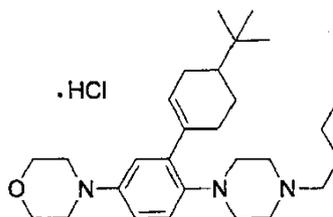
25 Se usó la 4-[3-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-nitrofenil]morfolina (2,68 g, 7,77 mmoles) preparada en el Ejemplo (18b) como material de partida para reacción de un modo similar al Ejemplo (6e) y se trató de una manera similar. Por consiguiente, se obtuvieron 2,19 g del compuesto del título como cristales marrones claros, en forma racémica en la posición de t-butilo.

(18d)

4-[3-(4-t-Butilciclohex-1-enil)-4-piperazin-1-ilfenil]morfolina

5 La reacción se realizó de un modo similar al Ejemplo (7g) a 200 °C durante 18 horas, usando la 2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-morfolin-4-il)fenilamina (2,19 g, 6,96 mmoles) preparada en el Ejemplo (18c) como material de partida, y entonces el tratamiento se llevó a cabo de una manera similar. Como resultado aquí se obtuvieron 1,84 g del compuesto del título como cristales marrones claros, en forma racémica en la posición de t-butilo.

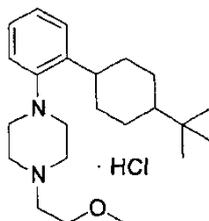
(18e)

Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]morfolina

10 La reacción y el tratamiento se llevaron a cabo de un modo similar al Ejemplo (7h), usando la 4-[3-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-piperazin-1-ilfenil]morfolina (0,32 g, 0,834 mmoles) preparada en el Ejemplo (18d) como material de partida. Por consiguiente, se obtuvieron 350 mg del compuesto del título como cristales incoloros, en forma racémica en la posición de t-butilo.

15 EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).

(Ejemplo 19)

Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-(2-metoxietil)piperazina

20 Se usó la 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazina (100 mg, 0,333 mmoles) preparada en el Ejemplo (10a) como material de partida.

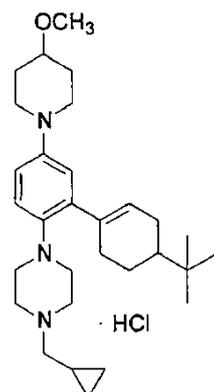
La reacción y el tratamiento se llevaron a cabo de un modo similar al Ejemplo (10b) usando éter 2-bromoetilmetílico en lugar de 2-cloro-N-etilacetamida, y acetonitrilo en lugar de dimetilformamida, dando 115 mg de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-(2-metoxietil)piperazina como un aceite incoloro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

25 El aceite se convirtió en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (10b) dando 124 mg del compuesto del título como cristales incoloros, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

EM m/e (ESI) 359 (MH⁺).

(Ejemplo 20)

Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-ciclopropilmetilpiperazina

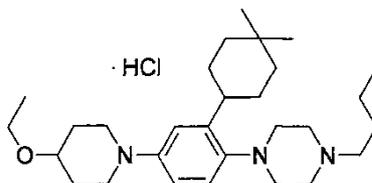


- 5 Se usó la 1-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina (100 mg, 0,243 mmoles) preparada en el Ejemplo (7g) como material de partida para reacción de un modo similar al Ejemplo (9) y se trató de una manera similar, dando 104 mg de 1-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-ciclopropilmetilpiperazina como un sólido incoloro, en forma racémica en la posición de t-butilciclohexilo. El producto se convirtió en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (9) dando 79 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro, en forma racémica en la posición de t-butilo.

EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).

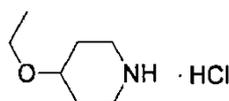
(Ejemplo 21)

- 10 Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina



(21a)

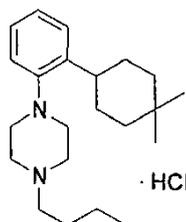
Clorhidrato de 4-etoxipiperidina



- 15 Se usó éster t-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (2,2 g, 10,9 mmoles) como material de partida. Se usó yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo para reacción de un modo similar al Ejemplo (7a) y se trató de una manera similar, dando 1,3 g del compuesto del título como cristales amarillos claros.

(21b)

Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazina



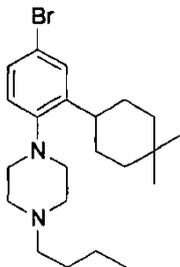
- 20 Se usó la 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazina (65 mg, 0,239 mmoles) preparada en el Ejemplo (3c) como material de partida.

La reacción y el tratamiento se llevaron a cabo de un modo similar al Ejemplo (8c), dando 82 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

EM m/e (ESI) 329 (MH⁺).

(21 c)

1-[4-Bromo-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-butilpiperazina

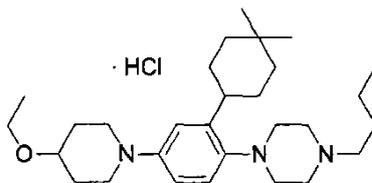


- 5 Se usó el clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazina (64 mg, 0,175 mmoles) preparado en el Ejemplo (21 b) como material de partida.

La reacción y el tratamiento se llevaron a cabo de un modo similar al Ejemplo (3e), excluyendo el acetato sódico de los reactivos usados, dando 71 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

(21d)

- 10 Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina



Se usaron 1-[4-bromo-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-butilpiperazina (20 mg, 0,0491 mmoles) preparada en el Ejemplo (21c) y clorhidrato de 4-etoxipiperidina (11 mg, 0,0638 mmoles) preparado en el Ejemplo (21a) como materiales de partida.

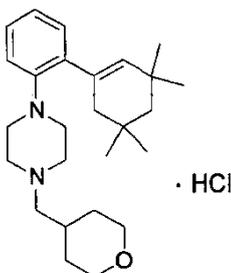
- 15 La reacción y el tratamiento se llevaron a cabo de un modo similar al Ejemplo (3f), con adición adicional de t-butóxido de sodio en un equivalente con respecto a clorhidrato de 4-etoxipiperidina, dando 1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina como un aceite incoloro.

- 20 El aceite obtenido se disolvió en acetato de etilo (3 ml), y entonces se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,0082 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con hexano (5 ml) y se concentró a presión reducida. El producto cristalino en bruto precipitado se lavó con hexano y a continuación se secó dando 16 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).

(Ejemplo 22)

Clorhidrato de 1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina



- 25 Se usó la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina (120 mg, 0,402 mmoles) preparado en el Ejemplo (4f) como material de partida.

Se usó tetrahidropiran-4-carbaldehído en lugar de butiraldehído para reacción de un modo similar al Ejemplo (4g) y se trató de una manera similar, dando 131 mg de 1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

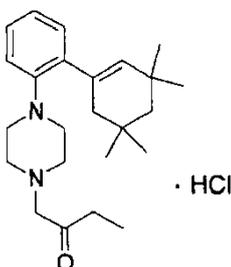
- 5 δ: 1,02 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,23-1,34 (m, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,67-1,83 (m, 3H), 2,17 (d, J= 1,6Hz, 2H), 2,22 (d, J= 6,8Hz, 2H), 2,51 (brs, 4H), 2,99 (brs, 4H), 3,39 (td, J= 12,0, 2,0Hz, 2H), 3,95-3,99 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 7,07 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,18 (ddd, J= 8,0, 8,0, 2,0Hz, 1H).

Ésta se convirtió en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (4g) dando 113 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

- 10 EM m/e (ESI) 397 (MH⁺).

(Ejemplo 23)

Clorhidrato de 1-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona



- 15 Se usó la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina (40 mg, 0,134 mmoles) preparada en el Ejemplo (4f) como material de partida.

Se usó 1-bromo-2-butanona en lugar de 2-cloro-N-etilacetamida y se usó acetonitrilo en lugar de dimetilformamida para reacción de un modo similar al Ejemplo (10b) y se trató de una manera similar, dando 31 mg de 1-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

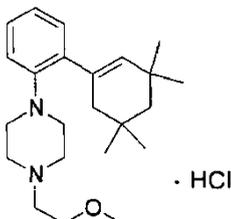
- 20 δ: 1,02 (s, 6H), 1,06 (s, 6H), 1,08 (t, J= 7,6Hz, 3H), 1,39 (s, 2H), 2,16 (d, J= 1,6Hz, 2H), 2,49 (q, J= 7,6Hz, 2H), 2,59 (brs, 4H), 3,05(t, J=4,8Hz, 4H), 3,23 (s, 2H), 5,50 (t, J= 1,6Hz, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,07 (dd, J= 8,0, 1,6Hz, 1H), 7,19 (ddd, J= 8,0, 8,0, 1,6Hz, 1H).

Ésta se convirtió en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (4g) dando 38 mg del compuesto del título como un sólido marrón claro.

- 25 EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).

(Ejemplo 24)

Clorhidrato de 1-(2-metoxietil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina



- 30 Se usó la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina (40 mg, 0,134 mmoles) preparada en el Ejemplo (4f) como material de partida.

Se usó éter 2-bromoetilmetílico en lugar de 2-cloro-N-etilacetamida y se usó acetonitrilo en lugar de dimetilformamida para reacción de un modo similar al Ejemplo (10b) y se trató de una manera similar, dando 31 mg de 1-(2-metoxietil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

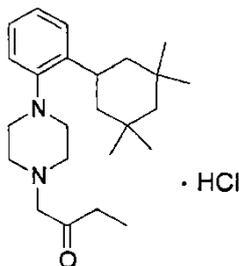
δ : 1,02 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,39 (s, 2H), 2,17 (d, J= 1,2Hz, 2H), 2,61 (brs, 4H), 2,62 (t, J= 5,6Hz, 2H), 3,03(t, J=4,4Hz, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,55 (t, J= 5,6Hz, 2H), 5,50 (t, J= 1,6Hz, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,07 (dd, J= 7,6, 2,0Hz, 1H), 7,18 (ddd, J= 8,0, 8,0, 2,0Hz, 1H).

5 Ésta se convirtió en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (4g) dando 31 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).

(Ejemplo 25)

Clorhidrato de 1-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona



10 Se usó la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (40 mg, 0,133 mmoles) preparada en el Ejemplo (8b) como material de partida.

Se usó 1-bromo-2-butanona en lugar de 2-cloro-*N*-etilacetamida y se usó acetonitrilo en lugar de dimetilformamida para reacción de un modo similar al Ejemplo (10b) y se trató de una manera similar, dando 33 mg de 1-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona como un aceite incoloro.

15 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

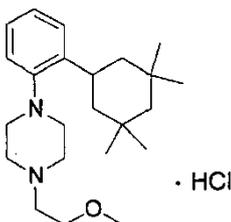
δ : 0,92 (s, 6H), 1,09 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,11 (s, 6H), 1,17-1,34 (m, 4H), 1,40-1,44 (m, 2H), 2,50 (q, J= 7,2Hz, 2H), 2,66 (brs, 4H), 2,96 (t, J=4,4Hz, 4H), 3,27 (s, 2H), 3,55 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,22 (dd, J= 8,0, 1,6Hz, 1H).

20 Ésta se convirtió en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (4g), dando 33 mg del compuesto del título como un sólido marrón claro.

EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).

(Ejemplo 26)

Clorhidrato de 1-(2-metoxietil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



25 Se usó la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (40 mg, 0,133 mmoles) preparada en el Ejemplo (8b) como material de partida.

Se usó éter 2-bromoetilmetílico en lugar de 2-cloro-*N*-etilacetamida y se usó acetonitrilo en lugar de dimetilformamida para reacción de un modo similar al Ejemplo (10b) y se trató de una manera similar, dando 37 mg de 1-(2-metoxietil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina.

30 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

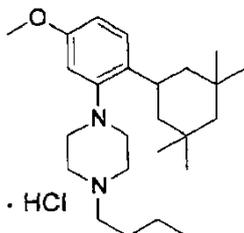
δ : 0,92 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,17-1,34 (m, 4H), 1,41-1,45 (m, 2H), 2,65 (t, J= 5,6Hz, 2H), 2,66 (brs, 4H), 2,95 (t, J=4,4Hz, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,51-3,62 (m, 3H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,22 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H).

Ésta se convirtió en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (4g) dando 38 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

EM m/e (ESI) 359 (MH⁺).

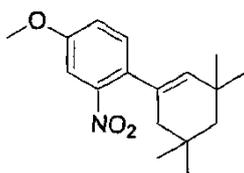
(Ejemplo 27)

Clorhidrato de 1-butil-4-[5-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



5 (27a)

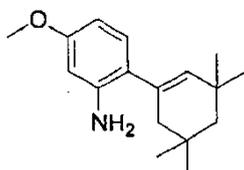
4-Metoxi-2-nitro-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)bencono



10 Se usó el 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)-[1,3,2]dioxaborolano (2,7 g, 10,3 mmoles) preparado en el Ejemplo (4b) en lugar de 2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano para reacción de un modo similar al Ejemplo (6d) y se trató de una manera similar, dando 2,5 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

(27b)

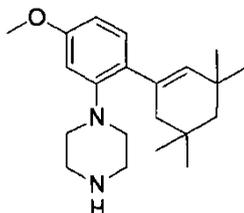
5-Metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenilamina



15 Se hizo reaccionar el 4-metoxi-2-nitro-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)bencono (2,5 g, 8,6 mmoles) preparado en el Ejemplo (27a) y se trató de un modo similar al Ejemplo (6e), dando 2,2 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

(27c)

1-[5-Metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina



20 Se hizo reaccionar la 5-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenilamina (2,2 g, 8,6 mmoles) preparada en el Ejemplo (27b) y se trató de un modo similar al Ejemplo (6f), dando 2,0 g del compuesto del título como un sólido amarillo.

(27d)

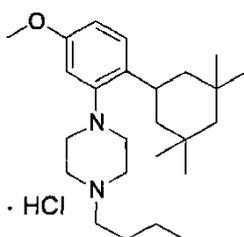
25 Clorhidrato de 1-butil-4-[5-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina



Se hizo reaccionar la 1-[5-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina (115 mg, 0,35 mmoles) preparada en el Ejemplo (27c) y se trató de un modo similar al Ejemplo (6g), usando butiraldehído en lugar de tetrahidropiran-4-carbaldehído, dando 80 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

5 (27e)

Clorhidrato de 1-butil-4-[5-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

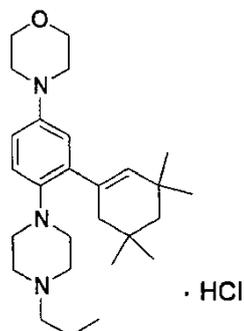


10 Se hizo reaccionar el clorhidrato de 1-butil-4-[5-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina (70 mg, 0,16 mmoles) preparado en el Ejemplo (27d) y se trató de un modo similar al Ejemplo (6h), dando 5 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM m/e (ESI) 387 (MH⁺).

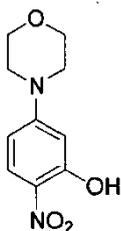
(Ejemplo 28)

Clorhidrato de 4-[4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina



15 (28a)

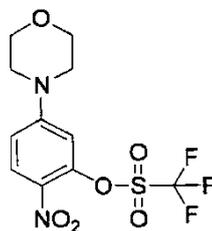
5-Morfolin-4-il-2-nitrofenol



Se usó 5-fluoro-2-nitrofenol (10 g, 63,65 mmoles) comercialmente disponible como material de partida.

20 Se usó morfolina en lugar de clorhidrato de 4-metoxipiperidina, para reacción de un modo similar al Ejemplo (7b). Se añadió agua a la mezcla de reacción, y entonces se filtraron los cristales precipitados, se lavó con agua y hexano y se secó al aire dando 14,04 g del compuesto del título como cristales amarillos.

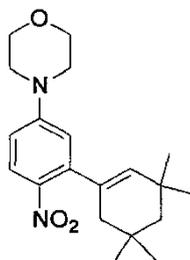
(28b)

Éster 5-morfolin-4-il-2-nitrofenílico del ácido trifluorometanosulfónico

Se usó 5-morfolin-4-il-2-nitrofenol (14,04 g, 62,63 mmoles) preparado en el Ejemplo (28a) como material de partida.

- 5 La reacción y el tratamiento se llevaron a cabo de un modo similar al Ejemplo (7c), dando 21,46 g del compuesto del título como cristales amarillos.

(28c)

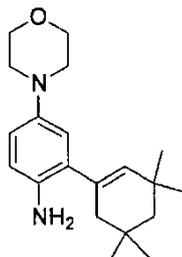
4-[4-Nitro-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina

- 10 Se usó el éster 5-morfolin-4-il-2-nitrofenílico del ácido trifluorometanosulfónico (2 g, 5,6 mmoles) preparado en el Ejemplo (28b) como material de partida.

Se usó el 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)-[1,3,2]dioxaborolano preparado en el Ejemplo (4b) en lugar de 2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-(4,4,5,5-tetrametil)-[1,3,2]dioxaborolano, y se usó un disolvente mixto de 1,2-dimetoxietano-agua como disolvente, para reacción de un modo similar al Ejemplo (7e) y se trató de una manera similar, dando 1,7 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

15

(28d)

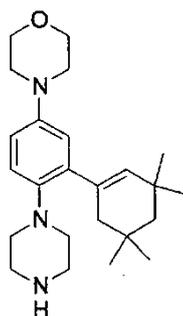
4-Morfolin-4-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenilamina

- 20 Se usó la 4-[4-nitro-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina (1 g, 2,9 mmoles) preparada en el Ejemplo (28c) como material de partida.

El tiempo de reacción se cambió a 15 horas y 40 minutos, para reacción de una manera similar y tratamiento de un modo similar al Ejemplo (6e), dando 912 mg del compuesto del título como un aceite amarillo.

(28e)

4[4-Piperazin-1-il-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina

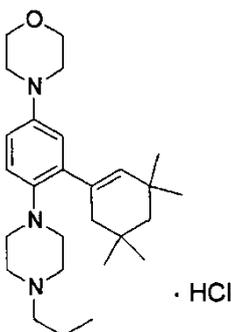


Se usó la 4-morfolin-4-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenilamina (910 mg, 2,89 mmoles) preparada en el Ejemplo (28d) como material de partida.

5 Ésta se hizo reaccionar y se trató de un modo similar al Ejemplo (7g), dando 820 mg del compuesto del título como un sólido marrón claro.

(28f)

Clorhidrato de 4-[4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina



10 Se usó la 4-[4-piperazin-1-il-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina (120 mg, 0,313 mmoles) preparada en el Ejemplo (28e) como material de partida.

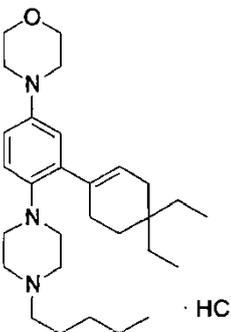
Se usó propionaldehído en lugar de butiraldehído para reacción de un modo similar al Ejemplo (4g) y se trató de una manera similar, dando 119 mg de 4-[4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina como un sólido blanco.

15 Ésta se convirtió en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (4g) dando 135 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).

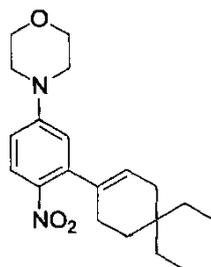
(Ejemplo 29)

Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-(4-pentilpiperazin-1-il)fenil]morfolina



20 (29a)

4-[3-(4,4-Dietilciclohex-1-enil)-4-nitrofenil]morfolina

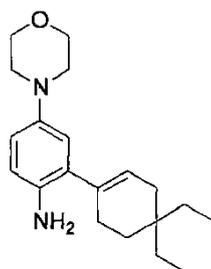


Se usó éster 5-morfolin-4-il-2-nitrofenílico del ácido trifluorometanosulfónico (3 g, 8,42 mmoles) preparado en el Ejemplo (28b) como material de partida.

5 Se usó el 2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano preparado en el Ejemplo (6c) en lugar de 2-(4-t-butil-1-ciclohex-1-enil)-(4,4,5,5-tetrametil)[1,3,2]dioxaborolano, y se usó un disolvente mixto de 1,2-dimetoxietano-agua como disolvente, para reacción de un modo similar al Ejemplo (7e) y se trató de una manera similar, dando 3,11 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

(29b)

2-(4,4-Dietilciclohex-1-enil)-4-morfolin-4-ilfenilamina



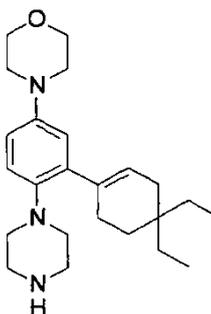
10

Se usó la 4-[3-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-nitrofenil]morfolina (3,11 g, 9,03 mmoles) preparada en el Ejemplo (29a) como material de partida.

Ésta se hizo reaccionar y se trató de un modo similar al Ejemplo (6e), dando 2,55 g del compuesto del título como un aceite marrón.

15 (29c)

4-[3-(4,4-Dietilciclohex-1-enil)-4-piperazin-1-ilfenil]morfolina

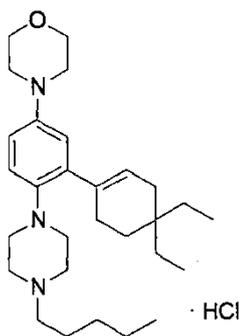


Se usó la 2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-morfolin-4-ilfenilamina (2,55 g, 8,11 mmoles) preparada en el Ejemplo (29b) como material de partida.

20 Ésta se hizo reaccionar y se trató de un modo similar al Ejemplo (7g), dando 2,01 g del compuesto del título como un sólido marrón claro.

(29d)

Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-(4-pentilpiperazin-1-il)fenil]morfolina



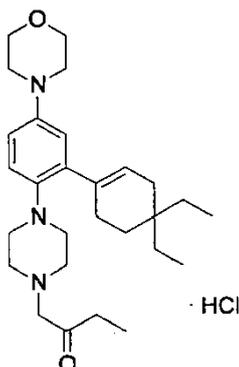
Se usó la 4-[3-(4,4-diethylciclohex-1-enil)-4-piperazin-1-ilfenil]morfolina (30 mg, 0,0782 mmoles) preparada en el Ejemplo (29c) como material de partida.

- 5 Ésta se hizo reaccionar y se trató de un modo similar al Ejemplo (1f). El producto se convirtió adicionalmente en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (1f) dando 38,9 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).

(Ejemplo 30)

Clorhidrato de 1-[4-[2-(4,4-diethylciclohex-1-enil)-4-morfolin-4-ilfenil]piperazin-1-il]butan-2-ona



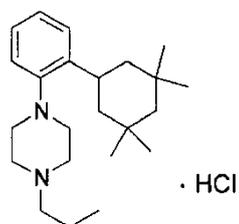
- 10 Se usó la 4-[3-(4,4-diethylciclohex-1-enil)-4-piperazin-1-ilfenil]morfolina (250 mg, 0,652 mmoles) preparada en el Ejemplo (29c) como material de partida.

Se usó 1-bromo-2-butanona en lugar de 2-cloro-N-etilacetamida para reacción de un modo similar al Ejemplo (10b) y se trató de una manera similar. El producto se convirtió adicionalmente en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (4g) dando 320 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

- 15 EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).

(Ejemplo 31)

Clorhidrato de 1-propil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



- 20 Se usó la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (120 mg, 0,399 mmoles) preparada en el Ejemplo (8b) como material de partida.

Se usó propionaldehído en lugar de butiraldehído para reacción de un modo similar al Ejemplo (4g) y se trató de una manera similar, dando 104 mg de 1-propil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

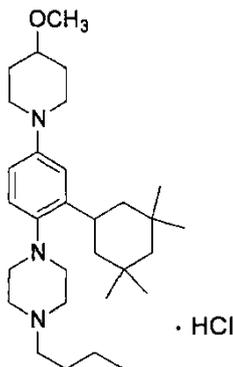
δ : 0,92 (s, 6H), 0,93 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,13 (s, 6H), 1,16-1,35 (m, 4H), 1,40-1,46 (m, 2H), 1,51-1,60 (m, 2H), 2,35-2,39 (m, 2H), 2,61 (brs, 4H), 2,93(t, J=4,8Hz, 4H), 3,57 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,22 (dd, J= 7,6, 1,2Hz, 1H).

5 El producto se convirtió en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (4g) dando 92 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

EM m/e (ESI) 343 (MH⁺).

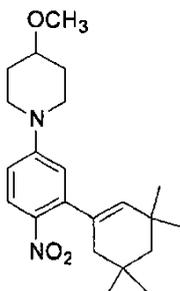
(Ejemplo 32)

Clorhidrato de 1-butil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-piperazina



10 (32a)

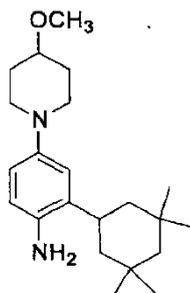
4-Metoxi-1-[4-nitro-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperidina



15 Se usó el éster 5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-nitrofenílico del ácido trifluorometanosulfónico (3 g, 7,81 mmoles) preparado en el Ejemplo (7c) como material de partida. Se usó el 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)-[1,3,2]dioxaborolano preparado en el Ejemplo (4b) en lugar de 4-t-butilciclohex-1-enil-(4,4,5,5-tetrametil)-[1,3,2]dioxaborolano, y se usó un disolvente mixto de 1,2-dimetoxietano-agua como disolvente, para reacción de un modo similar al Ejemplo (7e) y se trató de una manera similar, dando 2,89 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

(32b)

20 4-(4-Metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenilamina

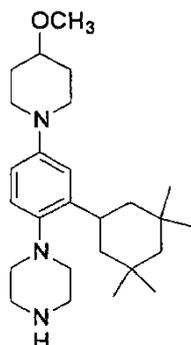


Se usó la 4-metoxi-1-[4-nitro-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperidina (1 g, 2,68 mmoles) preparada en el Ejemplo (32a) como material de partida.

La reacción y el tratamiento se llevaron a cabo de un modo similar al Ejemplo (2c), usando un disolvente mixto de metanol-tetrahidrofurano en lugar de acetato de etilo y cambiando el tiempo de reacción a 18 horas y 40 minutos, dando 845 mg del compuesto del título como un aceite marrón claro.

(32c)

5 1-[4-(4-Metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

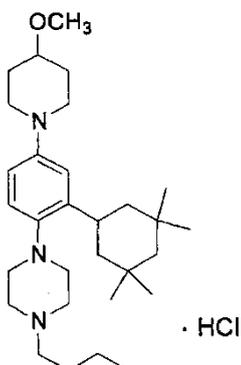


Se usó la 4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenilamina (843 mg, 2,45 mmoles) preparada en el Ejemplo (32b) como material de partida.

10 Ésta se hizo reaccionar y se trató de un modo similar al Ejemplo (7g), dando 596 mg del compuesto del título como un sólido marrón claro.

(32d)

Clorhidrato de 1-butil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



15 Se usó la 1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (120 mg, 0,29 mmoles) preparada en el Ejemplo (32c) como material de partida.

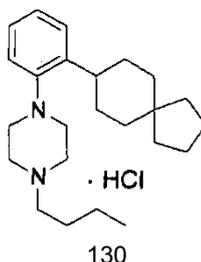
Ésta se hizo reaccionar y se trató de un modo similar al Ejemplo (4g), dando 130 mg de 1-butil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina como un sólido amarillo claro.

El producto se convirtió en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (4g) dando 143 mg del compuesto del título como un sólido marrón claro.

20 EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).

(Ejemplo 33)

Clorhidrato de 1-butil-4-(2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil)piperazina



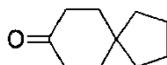
(33a)

Espiro[4.5]dec-6-en-8-ona

5 A una disolución de ciclopentanocarbaldehído (10 g, 100 mmoles) en tolueno (100 ml) se añadieron metil vinil cetona (7,8 g, 110 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (1,9 g, 10 mmoles), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 horas, usando un aparato de Dean-Stark para eliminar el agua. La mezcla de reacción se enfrió al aire hasta temperatura ambiente, entonces se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 6,0 g del compuesto del título como un aceite rojo.

10

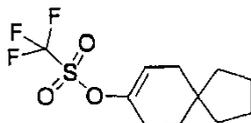
(33b)

Espiro[4.5]decan-8-ona

15 Se usó la espiro[4.5]dec-6-en-8-ona (6,0 g, 40 mmoles) preparada en el Ejemplo (33a) para reacción de un modo similar al Ejemplo (6a) y se trató de una manera similar, dando 6,0 g del compuesto del título como un aceite rojo.

15

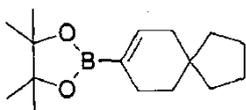
(33c)

Éster espiro[4.5]dec-7-en-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico

20 Se usó la espiro[4.5]decan-8-ona (7,0 g, 46 mmoles) preparada en el Ejemplo (33b) para reacción de un modo similar al Ejemplo (6b) y se trató de una manera similar, dando 3,7 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

20

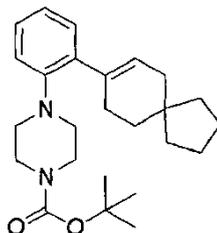
(33d)

4,4,5,5-Tetrametil-2-espiro[4.5]dec-7-en-8-il-[1,3,2]dioxaborolano

25 Se usó el éster espiro[4.5]dec-7-en-8-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (3,7 g, 40 mmoles) preparado en el Ejemplo (33c) para reacción de una manera similar y tratamiento de un modo similar al Ejemplo (6c), dando 3,3 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

25

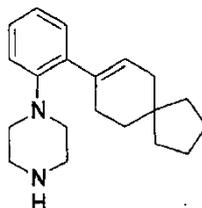
(33e)

Éster t-butílico del ácido 4-(2-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil)piperazin-1-carboxílico

30

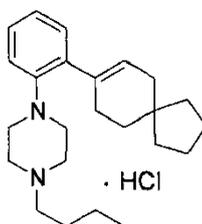
Se usó el 4,4,5,5-tetrametil-2-espiro[4.5]dec-7-en-8-il-[1,3,2]dioxaborolano (1,3 g, 4,95 mmoles) preparado en el Ejemplo (33d) para reacción de un modo similar al Ejemplo (4e) y se trató de una manera similar, dando 1,0 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

(33f)

1-(2-Espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil)piperazina

- 5 Se usó el éster t-butilico del ácido 4-(2-espino[4.5]dec-7-en-8-ilfenil)piperazin-1-carboxílico (1,0 g, 2,5 mmoles) preparado en el Ejemplo (33e) para reacción de un modo similar al Ejemplo (4f) y se trató de una manera similar, dando 0,6 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

(33g)

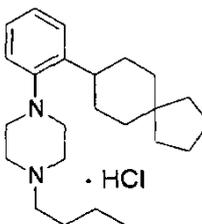
Clorhidrato de 1-butil-4-(2-espino[4.5]dec-7-en-8-ilfenil)piperazina

- 10 Se usó la 1-(2-espino[4.5]dec-7-en-8-ilfenil)piperazina (140 mg, 0,47 mmoles) preparada en el Ejemplo (33f) para reacción de un modo similar al Ejemplo (4g) y se trató de una manera similar, dando 125 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM m/e (ESI) 353 (MH⁺).

(33h)

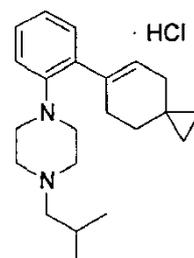
- 15 Clorhidrato de 1-butil-4-(2-espino[4.5]dec-8-ilfenil)piperazina



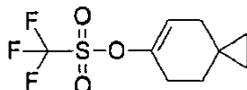
Se usó el clorhidrato de 1-butil-4-(2-espino[4.5]dec-7-en-8-ilfenil)piperazina (40 mg, 0,10 mmoles) preparado en el Ejemplo (33g) para reacción de un modo similar al Ejemplo (6h) y se trató de una manera similar, dando 33 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

- 20 EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).

(Ejemplo 34)

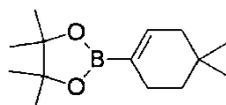
Clorhidrato de 1-isobutil-4-(2-espino[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)piperazina

(34a)

Éster espiro[2.5]oct-5-en-6-ílico del ácido trifluorometanosulfónico

- 5 Se usó espiro[2.5]octan-2-ona (1,71 g, 13,77 mmoles) como material de partida en lugar de 4,4-dietilciclohexanona para reacción de un modo similar al Ejemplo (6b) y se trató de una manera similar, dando 3,35 g del compuesto del título como un aceite marrón.

(34b)

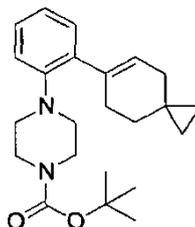
4,4,5,5-Tetrametil-2-espiro[2.5]oct-5-en-6-il-[1,3,2]dioxaborolano

- 10 Se usó el éster espiro[2.5]oct-5-en-6-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (3,34 g, 13,03 mmoles) preparado en el Ejemplo (34a) como material de partida en lugar del éster 4,4-dietilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico para reacción de un modo similar al Ejemplo (6c) y se trató de una manera similar, dando 2,35 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

- 15 δ: 0,25-0,30 (m, 4H), 1,27 (s, 12H), 1,34-1,37 (m, 2H), 1,97-1,99 (m, 2H), 2,19-2,23 (m, 2H), 6,55-6,60 (m, 1H).

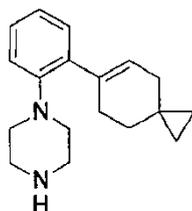
(34c)

Éster t-butílico del ácido 4-(2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)piperazin-1-carboxílico

- 20 Se usó el éster t-butílico del ácido 4-(2-trifluorometanosulfonyloxyfenil)piperazin-1-carboxílico (4,12 g, 10,03 mmoles) preparado en el Ejemplo (4d) como material de partida.

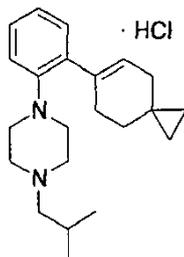
Se usó el 4,4,5,5-tetrametil-2-espiro[2.5]oct-5-en-6-il-[1,3,2]dioxaborolano (2,35 g, 10,03 mmoles) preparado en el Ejemplo (34b) en lugar de 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)[1,3,2]dioxaborolano para reacción de un modo similar al Ejemplo (4e) y se trató de una manera similar, dando 3,09 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

25 (34d)

1-(2-Espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)piperazina

- 30 Se usó el éster t-butílico del ácido 4-(2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)piperazin-1-carboxílico (0,380 g, 1,03 mmoles) preparado en el Ejemplo (34c) como material de partida para reacción de un modo similar al Ejemplo (4f) y se trató de una manera similar, dando 249 mg del compuesto del título como un aceite marrón claro.

(34e)

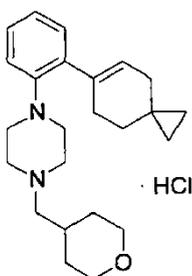
Clorhidrato de 1-isobutil-4-(2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)piperazina

Se usó la 1-(2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)piperazina (66 mg, 0,246 mmoles) preparada en el Ejemplo (34d) como material de partida.

- 5 Se usó butiraldehído en lugar de tetrahidropiran-4-carbaldehído para reacción de un modo similar al Ejemplo (6g) y se trató de una manera similar, dando 76 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

EM m/e (ESI) 325 (MH⁺).

(Ejemplo 35)

Clorhidrato de 1-(2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina

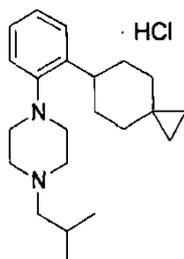
10

Se usó la 1-(2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)piperazina (20 mg, 0,0745 mmoles) preparada en el Ejemplo (34d) como material de partida.

La reacción y el tratamiento se llevaron a cabo de un modo similar al Ejemplo (6g), dando 24,3 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

- 15 EM m/e (ESI) 367 (MH⁺).

(Ejemplo 36)

Clorhidrato de 1-isobutil-4-(2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)piperazina

20

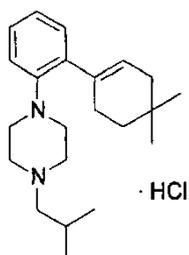
Se usó el clorhidrato de 1-isobutil-4-(2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)piperazina (20 mg, 0,0554 mmoles) preparado en el Ejemplo (34e) como material de partida.

La reacción se llevó a cabo de un modo similar al Ejemplo (6h) y la agitación continuó durante 6 horas, el tratamiento se llevó a cabo de una manera similar dando 19 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

EM m/e (ESI) 327 (MH⁺).

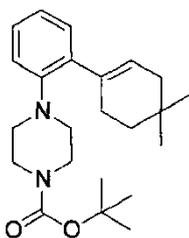
(Ejemplo 37)

- 25 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]-4-isobutilpiperazina



(37a)

Éster t-butilico del ácido 4-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-carboxílico

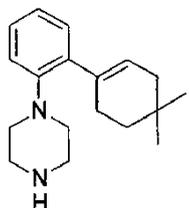


5 Se usó el éster t-butilico del ácido 4-(2-trifluorometanosulfoniloxifenil)piperazin-1-carboxílico (4,1 g, 10 mmoles) preparado en el Ejemplo (4d) como material de partida.

10 Se usó el 2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (2,83 g, 12 mmoles) preparado en el Ejemplo (1b) en lugar del 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)[1,3,2]dioxaborolano para reacción de un modo similar al Ejemplo (4e) y se trató de una manera similar, dando 3,29 g del compuesto del título como un sólido incoloro.

(37b)

1-[2-(4,4-Dimetilciclohex-1-enil)fenil]piperazina

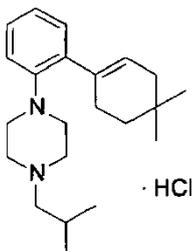


15 Se usó el éster t-butilico del ácido 4-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-carboxílico (3,17 g, 8,56 mmoles) preparado en el Ejemplo (37a) como material de partida.

Se usó diclorometano en lugar de un disolvente mixto de acetato de etilo-diclorometano para reacción de un modo similar al Ejemplo (3g) y se trató de una manera similar, dando 1,82 g del compuesto del título como un sólido verde claro.

(37c)

20 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]-4-isobutilpiperazina



Se usó la 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]piperazina (200 mg, 0,740 mmoles) preparada en el Ejemplo (37b) como material de partida.

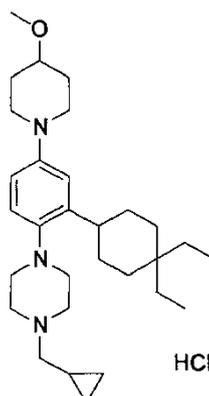
La reacción y el tratamiento se llevaron a cabo de un modo similar al Ejemplo (3h), dando 230 mg de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]-4-isobutilpiperazina como un aceite amarillo claro.

Ésta se convirtió en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (3h) dando 255 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

5 EM m/e (ESI) 327 (MH⁺).

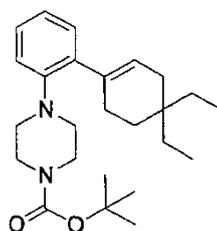
(Ejemplo 38)

Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina



(38a)

10 Éster t-butílico del ácido 4-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-carboxílico

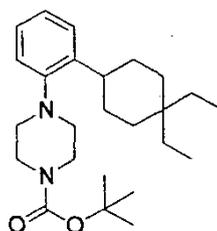


Se usó el éster t-butílico del ácido 4-(2-trifluorometanosulfonyloxyfenil)piperazin-1-carboxílico (4,71 g, 11,5 mmoles) preparado en el Ejemplo (4d) como material de partida.

15 Se usó el 2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (3,7 g, 14,0 mmoles) preparado en el Ejemplo (6c) en lugar del 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)[1,3,2]dioxaborolano para reacción de un modo similar al Ejemplo (4e) y se trató de una manera similar, dando 3,94 g del compuesto del título como un aceite marrón.

(38b)

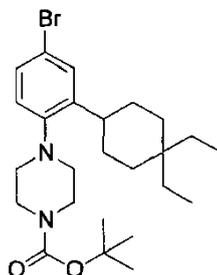
Éster t-butílico del ácido 4-[2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico



20 Se usó el éster t-butílico del ácido 4-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-carboxílico (3,96 g, 9,93 mmoles) preparado en el Ejemplo (38a) como material de partida.

25 Se usó metanol solo como disolvente en lugar de un disolvente mixto de tetrahidrofurano-metanol, para reacción de un modo similar al Ejemplo (8a) y se trató de una manera similar. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 3,79 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

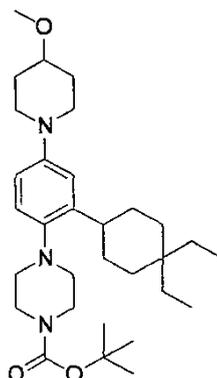
(38c)

Éster t-butilico del ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico

5 Se usó el éster t-butilico del ácido 4-[2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (3,79 g, 9,46 mmoles) preparado en el Ejemplo (38b) como material de partida.

Éste se hizo reaccionar y se trató de un modo similar al Ejemplo (3e), dando 2,75 g del compuesto del título como un sólido blanco.

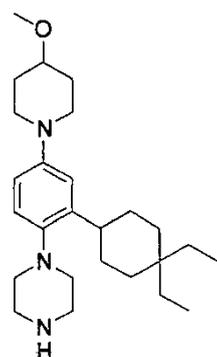
(38d)

Éster t-butilico del ácido 4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazin-1-carboxílico

10 Se disolvió el éster t-butilico del ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (900 mg, 1,88 mmoles) preparado en el Ejemplo (38c) en xileno (10 ml). Se añadieron clorhidrato de 4-metoxipiperidina (430 mg, 2,84 mmoles) preparado en el Ejemplo (7a), t-butoxido de sodio (810 mg, 8,43 mmoles), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (340 mg, 1,17 mmoles) y acetato de paladio (II) (105 mg, 0,47 mmoles) a la disolución mixta, y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno.

15 Entonces se llevó a cabo el tratamiento de un modo similar al Ejemplo (3f) dando 413 mg del compuesto del título como un sólido rojo claro.

(38e)

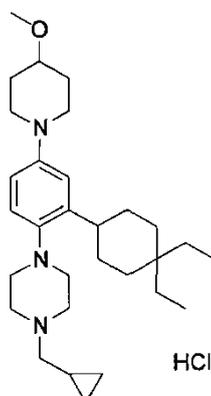
1-[2-(4,4-Dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina

20 Se usó el éster t-butilico del ácido 4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazin-1-carboxílico (413 mg, 0,80 mmoles) preparado en el Ejemplo (38d) como material de partida.

Éste se hizo reaccionar de un modo similar al Ejemplo (8b), y se trató de una manera similar usando carbonato de potasio en lugar de hidróxido sódico acuoso 5 N, dando 283 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

(38f)

Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina



5

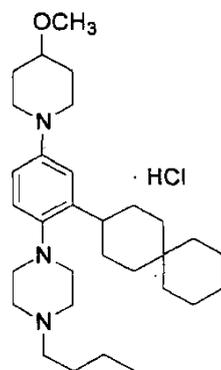
Se usó la 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina (50 mg, 0,121 mmoles) preparada en el Ejemplo (38e) como material de partida.

Ésta se hizo reaccionar y se trató de un modo similar al Ejemplo (9). El producto se convirtió entonces en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (9), dando 60 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

10 EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).

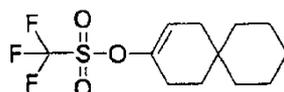
(Ejemplo 39)

1-Butil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-3-il-fenil]piperazina



(39a)

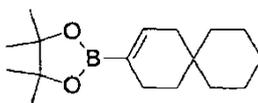
15 Éster espiro[5.5]undec-2-en-3-ílico del ácido trifluorometanosulfónico



Se usó espiro[5.5]undecan-3-ona (15 g, 90,2 mmoles) como material de partida en lugar de 4,4-dietilciclohexanona para reacción de un modo similar al Ejemplo (6b) y se trató de una manera similar, dando 20,9 g del compuesto del título como un aceite marrón.

20 (39b)

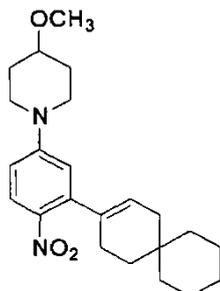
4,4,5,5-Tetrametil-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-il-[1,3,2]dioxaborolano



Se usó el éster espiro[5.5]undec-2-en-3-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (10 g, 33,5 mmoles) preparado en el Ejemplo (39a) como material de partida en lugar del éster 4,4-diethylciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico para reacción de un modo similar al Ejemplo (6c) y se trató de una manera similar, dando 7,64 g del compuesto del título como un sólido amarillo.

5 (39c)

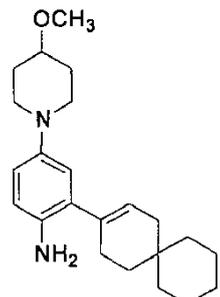
4-Metoxi-1-(4-nitro-3-espiro[5.5]undec-2-en-3-il-fenil)piperidina



10 Se usó el éster 5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-nitrofenílico del ácido trifluorometanosulfónico (2,0 g, 5,43 mmoles) preparado en el Ejemplo (7c) como material de partida. Se usó 4,4,5,5-tetrametil-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-il-[1,3,2]dioxaborolano (1,65 g, 5,97 mmoles) preparado en el Ejemplo (39b) en lugar de 4-t-butilciclohex-1-enil-(4,4,5,5-tetrametil)-[1,3,2]dioxaborolano para reacción de un modo similar al Ejemplo (7e) y se trató de una manera similar, dando 2,331 g del compuesto del título como un aceite naranja.

(39d)

4-(4-Metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-il)fenilamina

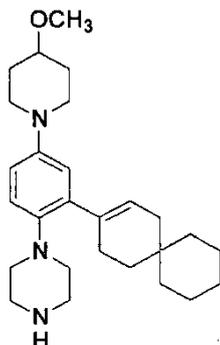


15

Se usó la 4-metoxi-1-(4-nitro-3-espiro[5.5]undec-2-en-3-il-fenil)piperidina (2,331 g, 6,06 mmoles) preparada en el Ejemplo (39c) como material de partida para reacción de un modo similar al Ejemplo (6e) y se trató de una manera similar, dando 1,79 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

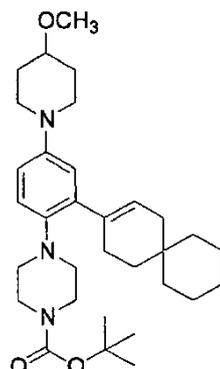
(39e)

20 1-[4-(4-Metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-il-fenil]piperazina



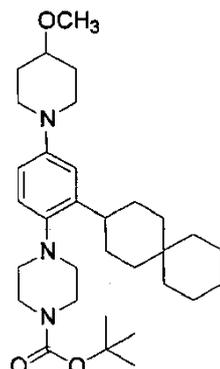
Se usó la 4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-il)fenilamina (1,79 g, 5,03 mmoles) preparada en el Ejemplo (39d) como material de partida para reacción de un modo similar al Ejemplo (7g) y se trató de una manera similar, dando 1,071 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

(39f)

Éster t-butilico del ácido 4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil]piperazin-1-carboxílico

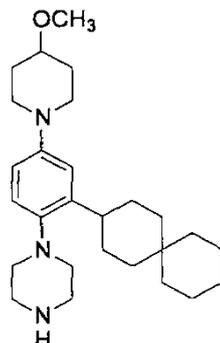
- 5 Se usó la 1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil]piperazina (450 mg, 1,062 mmoles) preparada en el Ejemplo (39e) como material de partida para reacción de un modo similar al Ejemplo (3d) y se trató de una manera similar, dando 524 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

(39 g)

Éster t-butilico del ácido 4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-3-ilfenil]piperazin-1-carboxílico

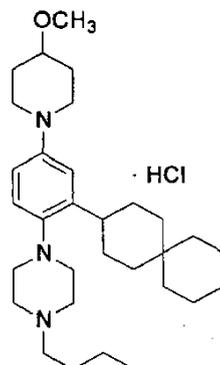
- 10 Se usó el éster t-butilico del ácido 4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil]piperazin-1-carboxílico (524 mg, 1,0 mmoles) preparado en el Ejemplo (39f) como material de partida. Se usó una disolución mixta de metanol, tetrahidrofurano y acetato de etilo en lugar de un disolvente mixto de metanol y tetrahidrofurano para reacción de un modo similar al Ejemplo (8a) y se trató de una manera similar, dando 517 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

15 (39h)

1-[4-(4-Metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-3-ilfenil]piperazina

- 20 Se usó el éster t-butilico del ácido 4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-3-ilfenil]piperazin-1-carboxílico (517 mg, 0,983 mmoles) preparado en el Ejemplo (39 g) como material de partida para reacción de un modo similar al Ejemplo (8b) y se trató de una manera similar, dando 367 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

(39i)

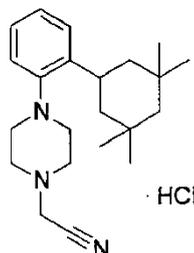
Clorhidrato de 1-butil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-3-ilfenil]piperazina

- 5 Se usó la 1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-3-ilfenil]piperazina (50 mg, 0,117 mmoles) preparada en el Ejemplo (39h) como material de partida para reacción de un modo similar al Ejemplo (7h) y se trató de una manera similar, dando 23 mg de 1-butil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-3-ilfenil]piperazina como un sólido incoloro.

Ésta se convirtió en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (7h) dando 28 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

- 10 EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).

(Ejemplo 40)

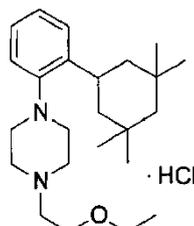
Clorhidrato de {4-[2-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}acetonitrilo

- 15 Se usó la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (40 mg, 0,133 mmoles) preparada en el Ejemplo (8b) como material de partida.

Se usó bromoacetonitrilo en lugar de 2-cloro-N-etilacetamida para reacción de un modo similar al Ejemplo (10b) y se trató de una manera similar.

El producto obtenido se convirtió entonces en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (10b) dando 28 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. EM m/e (ESI) 340 (MH⁺).

- 20 (Ejemplo 41)

Clorhidrato de 1-(2-etoxietil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

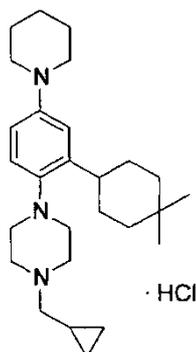
Se usó la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (40 mg, 0,133 mmoles) preparada en el Ejemplo (8b) como material de partida.

Se usó éter 2-bromoetilético en lugar de 2-cloro-*N*-etilacetamida para reacción de un modo similar al Ejemplo (10b) y se trató de una manera similar.

El producto obtenido se convirtió entonces en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (10b) dando 34 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).

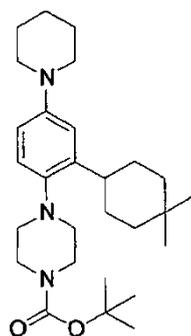
5 (Ejemplo 42)

Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]piperazina



(42a)

Éster t-butílico del ácido 4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]piperazin-1-carboxílico



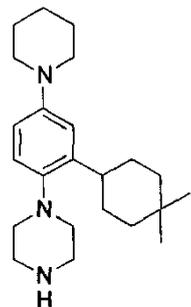
10

Se usó el éster t-butílico del ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (800 mg, 1,77 mmoles) preparado en el Ejemplo (3e) como material de partida.

Se usó piperidina en lugar de morfolina para reacción de un modo similar al Ejemplo (3f) y se trató de una manera similar, dando 597 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

15 (42b)

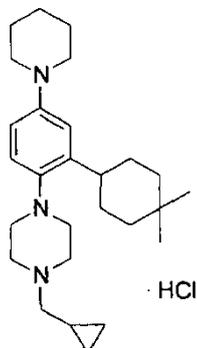
1-[2-(4,4-Dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]piperazina



Se usó el éster t-butílico del ácido 4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]piperazin-1-carboxílico (597 mg, 1,31 mmoles) preparado en el Ejemplo (42a) como material de partida.

20 La reacción y el tratamiento se llevaron a cabo de un modo similar al Ejemplo (3g), dando 419 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

(42c)

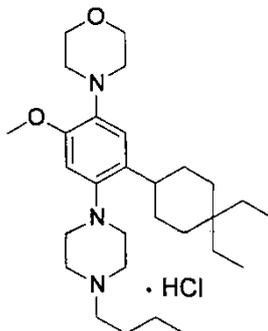
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]piperazina

5 Se usó la 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]piperazina (50 mg, 0,141 mmoles) preparada en el Ejemplo (42b) como material de partida.

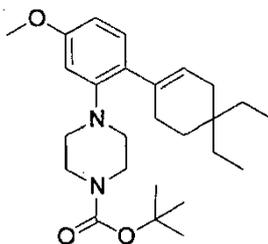
Se usó ciclopropanocarbaldéhidó en lugar de isobutiraldehído para reacción de un modo similar al Ejemplo (3h) y se trató de una manera similar.

El producto obtenido se convirtió entonces en un clorhidrato por un método similar al Ejemplo (3h) dando 65 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. EM m/e (ESI) 410 (MH⁺).

10 (Ejemplo 43)

Clorhidrato de 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-5-(4,4-dietilciclohexil)-2-metoxifenil]-morfolina

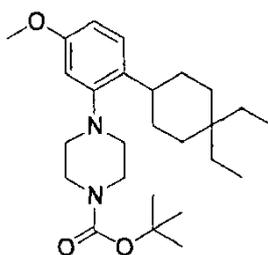
(43a)

Éster t-butílico del ácido 4-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]piperazin-1-carboxílico

15 Se usó la 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]piperazina (0,9 g, 2,7 mmoles) preparada en el Ejemplo (6f) para reacción de un modo similar al Ejemplo (3d) y se trató de una manera similar, usando tetrahidrofurano en lugar de diclorometano como disolvente según el Ejemplo (3d), dando 0,96 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

20 (43b)

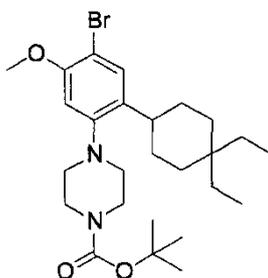
Éster t-butílico del ácido 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-5-metoxifenil]piperazin-1-carboxílico



5 Se usó el éster t-butílico del ácido 4-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]piperazin-1-carboxílico (0,96 g, 2,2 mmoles) preparado en el Ejemplo (43a) para reacción de un modo similar al Ejemplo (8a) y se trató de una manera similar, usando metanol en lugar de un disolvente mixto de metanol y tetrahidrofurano, dando 0,95 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

(43c)

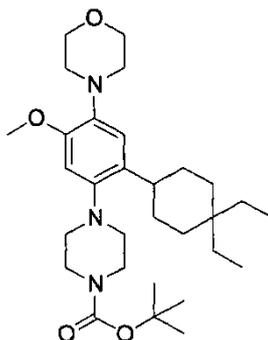
Éster t-butílico del ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-dietilciclohexil)-5-metoxifenil]piperazin-1-carboxílico



10 La reacción se llevó a cabo de un modo similar al Ejemplo (3e), usando como material de partida el éster t-butílico del ácido 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-5-metoxifenil]piperazin-1-carboxílico (0,9 g, 2,08 mmoles) preparado en el Ejemplo (43b) según el Ejemplo (3e), y usando acetonitrilo en lugar de metanol y *N*-bromosuccinimida en lugar de bromo. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, después de lo cual el tratamiento se llevó a cabo de una manera similar dando 0,41 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

15 (43d)

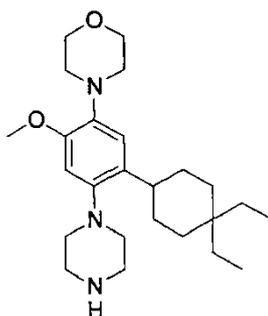
Éster t-butílico del ácido 4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-morfolino-5-metoxifenil]piperazin-1-carboxílico



20 La reacción y el tratamiento se llevaron a cabo de un modo similar al Ejemplo (3f), usando éster t-butílico del ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-dietilciclohexil)-5-metoxifenil]piperazin-1-carboxílico (200 mg, 0,39 mmoles) preparado en el Ejemplo (43c) como material de partida y usando tri-*t*-butilfosfina en lugar de tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio, dando 80 mg del compuesto del título como un aceite amarillo.

(43e)

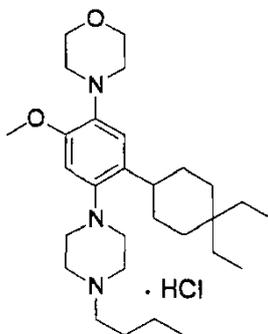
4-[5-(4,4-Dietilciclohexil)-2-metoxi-4-piperazin-1-ilfenil]morfolina



La reacción y el tratamiento se llevaron a cabo de un modo similar al Ejemplo (8b), usando éster t-butílico del ácido 4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-morfolino-5-metoxifenil]piperazin-1-carboxílico (80 mg, 0,2 mmoles) preparado en el Ejemplo (43d) dando 40 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

5 (43f)

Clorhidrato de 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-5-(4,4-dietilciclohexil)-2-metoxifenil]-morfolina



10 Se hizo reaccionar la 4-[5-(4,4-dietilciclohexil)-2-metoxi-4-piperazin-1-ilfenil]morfolina (20 mg, 0,048 mmoles) preparada en el Ejemplo (43e) y se trató de un modo similar al Ejemplo (6g), usando butiraldehído en lugar de tetrahidropiran-4-carbaldehído, dando 11 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM m/e (ESI) 472 (MH⁺).

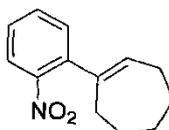
(Ejemplo 44)

Clorhidrato de 1-butil-4-(2-cicloheptilfenil)piperazina



15 (44a)

1-(2-Nitrofenil)ciclohepteno



20 Se agitó una mezcla de éster ciclopent-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico (2,50 g, 10,2 mmoles), ácido 2-nitrofenilborónico (2,04 g, 12,2 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (612 mg, 0,53 mmoles), disolución acuosa 2 N de carbonato sódico (10,2 ml), tolueno (32 ml) y etanol (16 ml) durante 2 horas y 30 minutos a una temperatura externa de 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno.

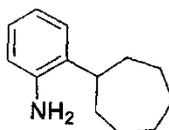
Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la mezcla de reacción y la extracción se realizó dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1,937 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

5 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 1,55-1,67 (m, 4H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,25-2,29 (m, 2H), 2,42-2,44 (m, 2H), 5,83 (t, J= 6,4Hz, 1H), 7,28 (dd, J= 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,34 (ddd, J= 8,0, 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,49 (ddd, J= 7,6, 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,81 (dd, J= 8,0, 1,2Hz, 1H).

(44b)

2-Cicloheptilfenilamina



10

Se agitó una mezcla del 1-(2-nitrofenil)ciclohepteno (1,00 g, 4,61 mmoles) producido en el Ejemplo (44a), 10 % de paladio sobre carbono (300 mg, húmedo) y metanol (130 ml) durante 21 horas a presión atmosférica y temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 539 mg del compuesto del título como un aceite naranja claro.

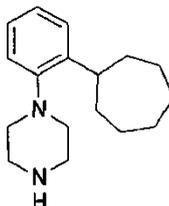
15

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 1,49-1,78 (m, 8H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,61 (brs, 2H), 6,67 (dd, J= 7,6, 1,2Hz, 1H), 6,76 (dd, J= 7,6, 7,6Hz, 1H), 6,99 (ddd, J= 7,6, 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,11 (d, J= 7,6Hz, 1H).

(44c)

20 1-(2-Cicloheptilfenil)piperazina



25

A una disolución de la 2-cicloheptilfenilamina (539 mg, 2,85 mmoles) producida en el Ejemplo (44b) en 1,2-diclorobenceno (7 ml) se añadió clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (610 mg, 3,42 mmoles), y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 200 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Durante la reacción, se insufló una corriente de nitrógeno en el reactor para eliminar el gas cloruro de hidrógeno en el reactor. Este procedimiento se repitió varias veces. Después de 8 horas, la mezcla se enfrió al aire hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron disolución acuosa de carbonato de potasio, acetato de etilo y metanol, y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 540 mg del compuesto del título como un aceite marrón.

30

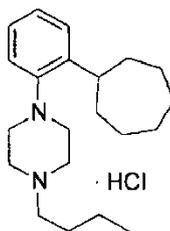
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 1,50-1,84 (m, 12H), 2,82-2,84 (m, 4H), 3,01-3,03 (m, 4H), 3,28 (tt, J= 10,0, 2,8Hz, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 7,12 (ddd, J= 8,4, 6,8, 1,6Hz, 1H), 7,20 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H).

35 No pudo identificarse el 1H del NH.

(44d)

Clorhidrato de 1-butil-4-(2-cicloheptilfenil)piperazina



- 5 A una mezcla de la 1-(2-cicloheptilfenil)piperazina (25 mg, 0,0967 mmoles) producida en el Ejemplo (44c) y tetrahidrofurano (1 ml) se añadieron butiraldehído (0,011 ml, 0,126 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (26,6 mg, 0,126 mmoles) y ácido acético (0,011 ml, 0,183 mmoles), y la mezcla se agitó durante 19 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 26,7 mg de 1-butil-4-(2-cicloheptilfenil)piperazina como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

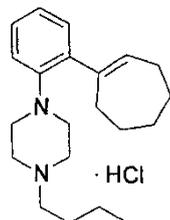
- 10 δ: 0,95 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,32-1,41 (m, 2H), 1,49-1,84 (m, 14H), 2,39-2,43 (m, 2H), 2,61 (brs, 4H), 2,89-2,92 (m, 4H), 3,27 (tt, J= 10,0, 3,2Hz, 1H), 7,03-7,15 (m, 3H), 7,21 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H).

- 15 Este compuesto se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,0425 ml, 0,17 mmoles). Esta disolución se concentró a presión reducida, y se añadió éter dietílico al residuo resultante para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Este sólido se filtró y a continuación se secó a presión reducida, dando 28,5 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 315 (MH⁺).

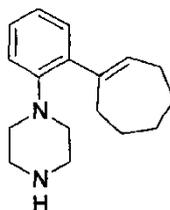
(Ejemplo 45)

Clorhidrato de 1-butil-4-(2-ciclohept-1-enilfenil)piperazina



- 20 (45a)

1-(2-Ciclohept-1-enilfenil)piperazina



- 25 A una disolución de 2-ciclohept-1-enilfenilamina (617 mg, 3,29 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (8 ml) se añadió clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (705 mg, 3,95 mmoles), y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 200 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Durante la reacción, se insufló una corriente de nitrógeno en el reactor para eliminar el gas cloruro de hidrógeno en el reactor. Este procedimiento se repitió varias veces. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se enfrió al aire hasta temperatura ambiente, y entonces se añadieron disolución acuosa de carbonato de potasio, acetato de etilo y metanol a la mezcla de reacción y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 387 mg del compuesto del título como un aceite marrón.

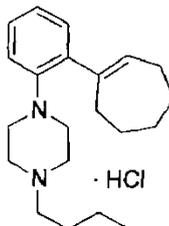
30 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ : 1,54-1,63 (m, 4H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,23-2,27 (m, 2H), 2,55-2,58 (m, 2H), 2,92-3,01 (m, 8H), 5,85 (t, J= 6,4Hz, 1H), 6,94-6,98 (m, 2H), 7,09 (ddd, J= 7,6, 1,6, 1,6Hz, 1H), 7,20 (ddd, J= 8,0, 7,6, 1,6Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

(45b)

5 Clorhidrato de 1-butil-4-(2-ciclohept-1-enilfenil)piperazina



10 A una disolución de la 1-(2-ciclohept-1-enilfenil)piperazina (20 mg, 0,0780 mmoles) producida en el Ejemplo (45a) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadieron butiraldehído (0,009 ml, 0,1014 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (21,5 mg, 0,1014 mmoles) y ácido acético (0,009 ml, 0,1482 mmoles), y la mezcla se agitó durante 23 horas y 10 minutos a temperatura ambiente.

Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. Se concentraron las fases orgánicas para producir un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 19 mg de 1-butil-4-(2-ciclohept-1-enilfenil)piperazina como un aceite incoloro.

15 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3)

δ : 0,94 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,35 (tq, J= 7,2, 7,2Hz, 2H), 1,48-1,61 (m, 8H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,23-2,27 (m, 2H), 2,37-2,40 (m, 2H), 2,54-2,57 (m, 4H), 3,03 (brs, 4H), 5,85 (t, J= 6,4Hz, 1H), 6,93-6,99 (m, 2H), 7,08 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,19 (ddd, J= 8,8, 7,2, 1,6Hz, 1H).

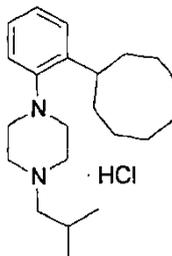
20 Este compuesto se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,0304 ml, 0,1216 mmoles).

La disolución resultante se concentró por corriente de nitrógeno, y entonces se añadió éter dietílico al residuo resultante para producir un sólido. El sólido se trituró por sonicación y se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante. A continuación se secó a presión reducida, dando 20,3 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

25 EM m/e (ESI) 313 (MH^+).

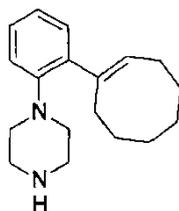
(Ejemplo 46)

Clorhidrato de 1-(2-ciclooctilfenil)-4-isobutilpiperazina



(46a)

30 1-(2-Ciclooct-1-enilfenil)piperazina



5 A una disolución de 2-ciclooct-1-enilfenilamina (140 mg, 0,695 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (2 ml) se añadió clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (149 mg, 0,835 mmoles), y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 200 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Durante la reacción, se insufló una corriente de nitrógeno en el reactor para
10 eliminar el gas cloruro de hidrógeno en el reactor. Este procedimiento se repitió varias veces. Después de 9 horas, la mezcla se enfrió al aire hasta temperatura ambiente. Se añadieron disolución acuosa de carbonato de potasio, acetato de etilo y metanol a la mezcla de reacción y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 100 mg del compuesto del título como un aceite marrón.

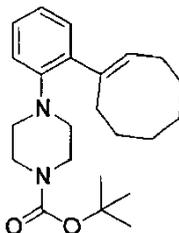
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 1,35-1,77 (m, 8H), 2,23-2,28 (m, 2H), 2,74-2,77 (m, 2H), 2,94-3,02 (m, 8H), 5,63 (t, J= 8,0Hz, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 7,08 (dd, J= 7,6, 2,0Hz, 1H), 7,21 (ddd, J= 7,6, 7,6, 2,0Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

15 (46b)

Éster t-butilico del ácido 4-(2-ciclooct-1-enilfenil)piperazin-1-carboxílico



20 A la 1-(2-ciclooct-1-enilfenil)piperazina (100 mg, 0,37 mmoles) producida en el Ejemplo (46a) disuelta en diclorometano (2,3 ml) se añadieron dicarbonato de di-t-butilo (96,9 mg, 0,444 mmoles) y trietilamina (0,0645 ml, 0,463 mmoles), y la mezcla se agitó durante 13 horas a temperatura ambiente. Entonces, se añadieron
25 adicionalmente dicarbonato de di-t-butilo (15 mg, 0,0687 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (10 mg, 0,0819 mmoles) a la misma y seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente.

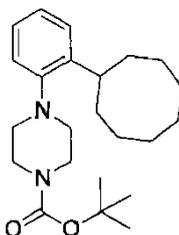
Se añadió salmuera a la mezcla de reacción y la extracción se realizó dos veces con diclorometano. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 128 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

30 δ: 1,35-1,70 (m, 17H), 2,23-2,28 (m, 2H), 2,71-2,74 (m, 2H), 2,95-2,98 (m, 4H), 3,47-3,50 (m, 4H), 5,62 (t, J= 8,0Hz, 1H), 6,91 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H), 6,96 (ddd, J= 7,6, 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,08 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,21 (ddd, J= 7,6, 7,6, 1,6Hz, 1H).

(46c)

Éster t-butilico del ácido 4-(2-ciclooctilfenil)piperazin-1-carboxílico



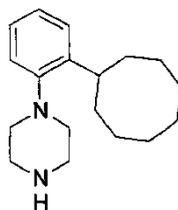
Se agitó una mezcla del éster t-butilico del ácido 4-(2-ciclooctilfenil)piperazin-1-carboxílico (128 mg, 0,345 mmoles) producido en el Ejemplo (46b), 10 % de paladio sobre carbono (50 mg, húmedo) y metanol (8 ml) durante 3 horas a presión atmosférica y temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno.

- 5 La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una mezcla de 10 % de paladio sobre carbono (130 mg, húmedo) y metanol (5 ml)-tetrahidrofurano (3 ml), seguido de agitación durante 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a 4-5 atm.

La mezcla de reacción se filtró y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida dando un producto en bruto del compuesto del título como un aceite amarillo claro. Este producto se usó directamente sin purificación para la siguiente reacción.

- 10 (46d)

1-(2-Ciclooctilfenil)piperazina



- 15 A una mezcla del producto en bruto del éster t-butilico del ácido 4-(2-ciclooctilfenil)piperazin-1-carboxílico producido en el Ejemplo (46c), 1,2-dicloroetano (2 ml) y agua (0,2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,500 ml, 6,490 mmoles), seguido de agitación durante 5 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa de carbonato de potasio a la mezcla para basificar la mezcla. A continuación se añadió acetato de etilo a la misma y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 75 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

20 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 1,55-1,72 (m, 14H), 2,83-2,85 (m, 4H), 3,02-3,05 (m, 4H), 3,48-3,54 (m, 1H), 7,03-7,14 (m, 3H), 7,19 (dd, J= 7,6, 4,4Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

- 25 (46e)

Clorhidrato de 1-(2-ciclooctilfenil)-4-isobutilpiperazina



- 30 A una disolución de la 1-(2-ciclooctilfenil)piperazina (7 mg, 0,0257 mmoles) producida en el Ejemplo (46d) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadieron isobutiraldehído (2,4 mg, 0,0334 mmoles), triacetoxiborohidruo de sodio (7,1 mg, 0,0334 mmoles) y ácido acético (0,0028 ml, 0,0448 mmoles), seguido de agitación durante 17 horas y 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. Se concentraron las fases orgánicas para producir un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 4,3 mg de 1-(2-ciclooctilfenil)-4-isobutilpiperazina como un aceite incoloro.

35 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

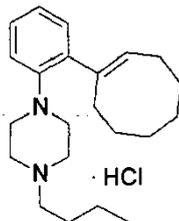
δ: 0,93 (d, J= 6,8Hz, 6H), 1,46-1,88 (m, 15H), 2,16 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 2,55 (brs, 4H), 2,88-2,90 (m, 4H), 3,46-3,52 (m, 1H), 7,02-7,13 (m, 3H), 7,18 (dd, J= 7,2, 1,6Hz, 1H).

Este compuesto se disolvió en diclorometano (1 ml), y entonces se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,0066 ml, 0,0262 mmoles). La mezcla se concentró a presión reducida, y se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante y el residuo sólido resultante se secó a presión reducida, dando 4,4 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 329 (MH⁺).

(Ejemplo 47)

Clorhidrato de 1-butil-4-(2-ciclooct-1-enilfenil)piperazina



A una disolución de 1-(2-ciclooct-1-enilfenil)piperazina (11 mg, 0,0407 mmoles) producida en el Ejemplo (46a) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadieron butiraldehído (0,0047 ml, 0,0529 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (11,2 mg, 0,0529 mmoles) y ácido acético (0,0044 ml, 0,0773 mmoles), seguido de agitación durante 14 horas y 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica para producir un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 9,9 mg de 1-butil-4-(2-ciclooct-1-enilfenil)piperazina como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,93 (t, J= 7,6Hz, 3H), 1,30-1,62 (m, 12H), 2,23-2,28 (m, 2H), 2,35-2,39 (m, 2H), 2,54 (brs, 4H), 2,73-2,76(m, 2H), 3,07 (brs, 4H), 5,63 (t, J= 8,4Hz, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 7,07 (dd, J= 7,6, 2,0Hz, 1H), 7,20 (ddd, J= 8,8, 7,6, 2,0Hz, 1H).

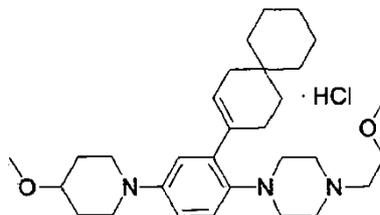
Este compuesto se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,015 ml, 0,0606 mmoles).

La disolución se concentró a presión reducida, y se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante y el residuo sólido resultante se secó a presión reducida, dando 10,9 mg del compuesto del título como un sólido marrón claro.

EM m/e (ESI) 327 (MH⁺).

(Ejemplo 48)

Clorhidrato de 1-(2-metoxietil)-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil]piperazina



Se agitó una mezcla de la 1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil]piperazina (20 mg, 0,0472 mmoles) producida en el Ejemplo (39e), éter 2-bromoetilmetílico (0,0049 ml, 0,0519 mmoles), carbonato de potasio (11,1 mg, 0,0803 mmoles) y acetonitrilo (1 ml) durante 5 horas a una temperatura externa de 80 °C. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la mezcla de reacción y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. Se concentraron las fases orgánicas separadas. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 1-(2-metoxietil)-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil]piperazina.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 1,33-1,56 (m, 10H), 1,61-1,75 (m, 4H), 1,94-2,05 (m, 4H), 2,42-2,48 (m, 2H), 2,56 (brs, 4H), 2,60 (t, J= 5,6Hz, 2H), 2,82 (ddd, J= 12,8, 10,0, 2,8Hz, 2H), 2,95 (brs, 4H), 3,27-3,35 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,40-3,47 (m, 2H),

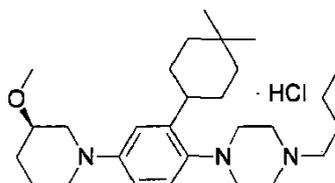
3,53 (t, J= 5,6Hz, 2H), 5,58 (t, J= 1,6Hz, 1H), 6,70 (d, J= 3,2Hz, 1H), 6,75 (dd, J= 8,8, 3,2Hz, 1H), 6,89 (d, J= 8,8Hz, 1H).

5 Este compuesto se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,0236 ml, 0,0944 mmoles). La disolución se concentró, y se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante y el residuo sólido resultante se secó a presión reducida, dando 16,8 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).

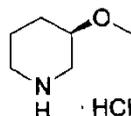
(Ejemplo 49)

10 Clorhidrato de (R)-1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina



(49a)

Clorhidrato de (R)-3-metoxipiperidina



15 Se agitó una mezcla de (R)-3-hidroxipiperidina (2,709 g, 19,7 mmoles), dicarbonato de di-t-butilo (4,04 g, 31,5 mmoles), diclorometano (8 ml), trietilamina (5,76 ml, 41,34 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (241 mg, 1,97 mmoles) durante 4 horas y 20 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron adicionalmente dicarbonato de di-t-butilo (1,516 g, 11,82 mmoles), trietilamina (1,91 ml, 11,82 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (120 mg, 0,985 mmoles), seguido de agitación durante 4 días a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó dos veces con éter dietílico. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida dando un producto en bruto de éster t-butílico del ácido (R)-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico.

25 Entonces, una porción de un disolvente mixto de tetrahidrofurano anhidro (82 ml)-dimetilformamida (33 ml) se añadió a una suspensión al 60 % de hidruro de sodio en aceite (1,18 g, 29,55 mmoles), y la mezcla se enfrió a una temperatura externa de 0 °C y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno. El producto en bruto de éster t-butílico del ácido (R)-3-metoxipiperidin-1-carboxílico se disolvió en el resto del disolvente mixto anteriormente mencionado de tetrahidrofurano anhidro-dimetilformamida y entonces se añadió lentamente a la mezcla previa. Después de agitar durante 30 minutos bajo las mismas condiciones, se añadió yoduro de metilo (1,84 ml, 27,55 mmoles) a la mezcla de reacción. Entonces se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 13 horas. Se añadieron hielo y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida dando un producto en bruto de éster t-butílico del ácido (R)-3-metoxipiperidin-1-carboxílico. Se añadió acetato de etilo (30 ml) al producto en bruto y la mezcla se enfrió a una temperatura externa de 0 °C y se agitó. Entonces, se añadió gradualmente una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (147,8 ml, 591 mmoles) y la temperatura aumentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 horas, la mezcla se concentró y se secó a presión reducida, dando 4,311 g de un producto en bruto del compuesto del título como un aceite marrón.

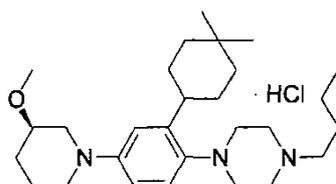
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

40 δ: 1,63-1,75 (m, 1H), 1,79-1,98 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 1H), 2,99-3,22 (m, 3H), 3,28-3,36 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,62-3,65 (m, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

(49b)

Clorhidrato de (R)-1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina



5 Se agitó una mezcla de la 1-[4-bromo-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-butilpiperazina (37,4 mg, 0,0918 mmoles) producida en el Ejemplo (21c), clorhidrato de (R)-3-metoxipiperidina (16,7 mg, 0,110 mmoles) producido en el Ejemplo (49a), trifosfato de potasio (170 mg, 0,801 mmoles), acetato de paladio (II) (8,2 mg, 0,0365 mmoles), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (32 mg, 0,110 mmoles) y xileno (1,5 ml) durante 4 horas y 30 minutos a una temperatura externa de 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió al aire hasta temperatura ambiente y entonces se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 24 mg de (R)-1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

10 δ: 0,94 (t, J= 7,6Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,22-1,72 (m, 14H), 1,82-1,86 (m, 1H), 2,02-2,30 (m, 1H), 2,39-2,43 (m, 2H), 2,58 (brs, 4H), 2,66 (dd, J= 11,6, 8,4Hz, 1H), 2,74 (ddd, J= 11,2, 11,2, 2,8Hz, 1H), 2,82-2,88 (m, 4H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,31-3,38 (m, 1H), 3,39-3,46 (m, 4H), 3,60 (dd, J= 11,6, 3,6Hz, 1H), 6,74 (dd, J= 8,8, 2,8Hz, 1H), 6,86 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,06 (d, J= 8,8Hz, 1H).

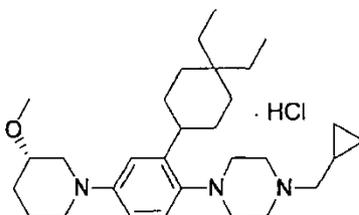
15 Este compuesto se disolvió en diclorometano (1 ml), y entonces se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,0273 ml, 0,109 mmoles).

Esta disolución se concentró para producir un residuo, que solidificó mediante la adición de éter dietílico, y entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante y el sólido resultante se secó a presión reducida, dando 24,2 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e 442(ESI) (MH⁺).

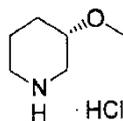
20 (Ejemplo 50)

Clorhidrato de (S)-1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina



(50a)

Clorhidrato de (S)-3-metoxipiperidina



25 La reacción se llevó a cabo con condiciones y procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo (49a), usando (S)-3-hidroxipiperidina (2 g, 14,5 mmoles) como material de partida. El tratamiento similar también se llevó a cabo dando 3,237 g de un producto en bruto del compuesto del título como un aceite naranja.

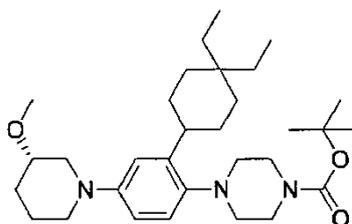
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

30 δ: 1,63-1,77 (m, 1H), 1,78-1,96 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 1H), 2,99-3,22 (m, 3H), 3,26-3,34 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,62-3,65 (m, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

(50b)

Éster *t*-butílico del ácido (S)-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazin-1-carboxílico



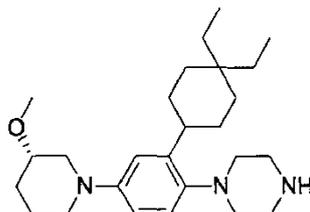
Se agitó una mezcla del éster t-butílico del ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-diethylcyclohexyl)fenil]piperazin-1-carboxílico (153 mg, 0,32 mmoles) producida en el Ejemplo (38c), clorhidrato de (S)-3-metoxipiperidina (72,8 mg, 0,48 mmoles) producida en el Ejemplo (50a), t-butóxido de sodio (200 mg, 2,08 mmoles), acetato de paladio (II) (14,4 mg, 0,064 mmoles), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (57,7 mg, 0,192 mmoles) y xileno (4 ml) durante 6 horas y 10 minutos a una temperatura externa de 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. a la mezcla de reacción se añadieron adicionalmente t-butóxido de sodio (100 mg, 1,04 mmoles), acetato de paladio (II) (7,2 mg, 0,032 mmoles) y tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (27,9 mg, 0,096 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora a una temperatura externa de 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió al aire hasta temperatura ambiente y entonces se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 59 mg del compuesto del título como un aceite marrón.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,79 (t, J= 7,2Hz, 3H), 0,81 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,14-1,71 (m, 23H), 1,83-1,92 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,65-2,82 (m, 10H), 2,92-3,01 (m, 1H), 3,33-3,47 (m, 5H), 3,57-3,62 (m, 1H), 6,74 (dd, J= 8,8, 3,2Hz, 1H), 6,85 (d, J= 3,2Hz, 1H), 6,99 (d, J= 8,8Hz, 1H).

(50c)

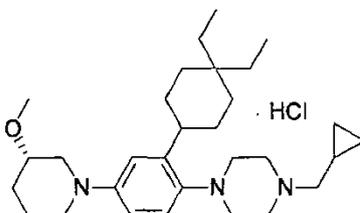
(S)-1-[2-(4,4-Dietilciclohexil)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina



Se disolvió el éster t-butílico del ácido (S)-4-[2-(4,4-diethylcyclohexyl)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazin-1-carboxílico (59 mg, 0,1148 mmoles) producido en el Ejemplo (50b) en un disolvente mixto de diclorometano (0,7 ml)-agua (1 gota). Se añadió ácido trifluoroacético (0,177 ml, 2,296 mmoles) a la misma, seguido de agitación durante 15 horas y 20 minutos bajo las mismas condiciones. Se añadió disolución acuosa de carbonato de potasio a la mezcla de reacción para basificar la mezcla. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se concentró a presión reducida dando un producto en bruto de (S)-1-[2-(4,4-diethylcyclohexyl)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina como un aceite marrón. Éste se usó directamente sin purificación para la siguiente reacción.

(50d)

Clorhidrato de (S)-1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-diethylcyclohexyl)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina



A una disolución del producto en bruto de la (S)-1-[2-(4,4-diethylcyclohexyl)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina producida en el Ejemplo (50c) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadieron ciclopropanocarbaldéido (0,0056 ml, 0,07462 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (16 mg, 0,07462 mmoles) y ácido acético (0,0062 ml, 0,1091 mmoles), seguido de agitación durante 5 horas a temperatura ambiente.

Después de la reacción, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. Se concentraron las fases orgánicas separadas. El

residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando (S)-1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3)

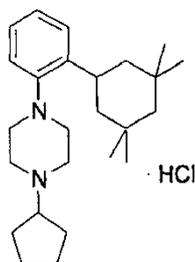
5 δ : 0,23-0,27 (m, 2H), 0,52-0,57 (m, 2H), 0,79 (t, J= 7,6Hz, 3H), 0,81 (t, J= 7,6Hz, 3H), 0,86-0,97 (m, 1H), 1,14-1,72 (m, 14H), 1,84-1,91 (m, 1H), 2,04-2,10 (m, 1H), 2,33 (d, J= 6,8Hz, 2H), 2,63-2,77 (m, 6H), 2,84-2,99 (m, 5H), 3,33-3,45 (m, 5H), 3,58-3,62 (m, 1H), 6,74 (dd, J= 8,4, 2,8Hz, 1H), 6,85 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,08 (d, J= 8,4Hz, 1H).

10 Este compuesto se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,0287 ml, 0,1148 mmoles). Esta disolución se concentró para producir un residuo, que solidificó mediante la adición de éter dietílico, y entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante y el sólido resultante se secó a presión reducida, dando 17,5 mg del compuesto del título como un sólido marrón.

EM m/e 468(ESI) (MH^+).

(Ejemplo 51)

Clorhidrato de 1-ciclopentil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



15 Se agitó una mezcla de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (25 mg, 0,0832 mmoles) producida en el Ejemplo (8b), ciclopentanona (9,1 mg, 0,108 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (33,5 mg, 0,158 mmoles) y ácido acético (0,009 ml, 0,158 mmoles) durante 1 hora y 40 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica para producir un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 1-ciclopentil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina como un aceite incoloro.

20 δ : 0,92 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 1,16-1,36 (m, 6H), 1,39-1,51 (m, 4H), 1,66-1,76 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,48-2,58 (m, 1H), 2,67 (brs, 4H), 2,89-2,98 (m, 4H), 3,52-3,61 (m, 1H), 7,04-7,14 (m, 3H), 7,21 (d, J=8,8Hz, 1H).

25 Este compuesto se disolvió en diclorometano (1 ml), y entonces se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,0416 ml, 0,166 mmoles). La disolución se concentró, y entonces se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante y el sólido resultante se secó a presión reducida, dando 24,3 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

30 EM m/e 369(ESI) (MH^+).

(Ejemplo 52)

Clorhidrato de 1-(2-metilsulfaniletíl)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



35 Se agitó una mezcla de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (100 mg, 0,333 mmoles) producida en el Ejemplo (8b), sulfuro de 2-cloroetilmetilo (38,7 mg, 0,349 mmoles), carbonato de potasio (78,2 mg, 0,566 mmoles) y acetonitrilo (2 ml) durante 8 horas y 30 minutos a una temperatura externa de 80 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de

etilo/heptano) dando 88 mg de 1-(2-metilsulfaniletíl)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

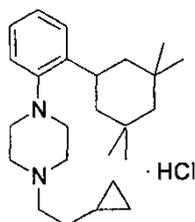
5 δ: 0,93 (s, 6H), 1,12-1,46 (m, 12H), 2,14-2,18 (m, 2H), 2,55-2,75 (m, 9H), 2,93 (t, J=4,8Hz, 4H), 3,48-3,60 (m, 1H), 7,05-7,17 (m, 3H), 7,23 (dd, J= 7,6, 2,8Hz, 1H).

Después de disolver la 1-(2-metilsulfaniletíl)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (22 mg, 0,0588 mmoles) en diclorometano (1,5 ml), se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,0294 ml, 0,1175 mmoles). La disolución se concentró, se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, y se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante. El sólido resultante se secó a presión reducida, dando 14 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 375 (MH⁺).

(Ejemplo 53)

Clorhidrato de 1-(2-ciclopropiletíl)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



15 A una disolución de ciclopropilacetaldehído en 1,2-dicloroetano (0,29 M, 5 ml) se añadieron la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (25 mg, 0,0832 mmoles) producida en el Ejemplo (8b), triacetoxiborohidruro de sodio (22,9 mg, 0,108 mmoles) y ácido acético (0,009 ml, 0,158 mmoles), seguido de agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó dos veces con acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 20,9 mg de 1-(2-ciclopropiletíl)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

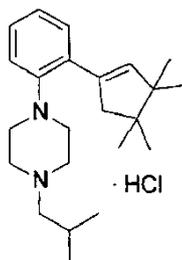
20 δ: 0,05-0,08 (m, 2H), 0,42-0,46 (m, 2H), 0,63-0,73 (m, 1H), 0,93 (s, 6H), 1,10-1,48 (m, 14H), 2,50-2,53 (m, 2H), 2,61 (brs, 4H), 2,92 (dd, J= 4,4, 4,4Hz, 4H), 3,52-3,63 (m, 1H), 7,05-7,17 (m, 3H), 7,22 (dd, J= 7,2,1,2Hz, 1H).

25 Este compuesto se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,0283 ml, 0,113 mmoles). La disolución se concentró, y se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante y el sólido resultante se secó a presión reducida, dando 15,6 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

30 EM m/e 369(ESI) (MH⁺).

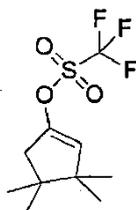
(Ejemplo 54)

Clorhidrato de 1-isobutil-4-[2-(3,3,4,4-tetrametilciclopent-1-enil)fenil]piperazina



(54a)

35 Éster 3,3,4,4-tetrametilciclopent-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico



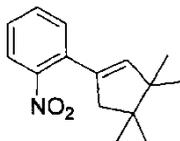
Se enfrió una disolución de 3,3,4,4-tetrametilciclopentanona (860 mg, 6,12 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) a una temperatura interna de -72 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta disolución con agitación se añadió lentamente gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (disolución 1 M en tetrahidrofurano, 7,34 ml, 7,34 mmoles) durante un periodo de 30 minutos. Después de agitar durante 30 minutos bajo las mismas condiciones, se añadió una disolución de N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (2,41 g, 6,73 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (18 ml) a la mezcla de reacción, y la agitación continuó durante 16 horas y 30 minutos mientras que se calentaba gradualmente hasta temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 5 N a la mezcla de reacción y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas separadas y se lavaron 3 veces con ácido clorhídrico 5 N. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 992 mg del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,97 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,017 (s, 3H), 1,023 (s, 3H), 2,39 (d, J= 1,6Hz, 2H), 5,39 (t, J= 1,6Hz, 1H).

(54b)

1-Nitro-2-(3,3,4,4-tetrametilciclopent-1-enil)benceno



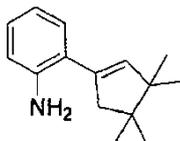
Se agitó una mezcla del éster 3,3,4,4-tetrametilciclopent-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico (992 mg, 3,64 mmoles) producido en el Ejemplo (54a), ácido 2-nitrofenilborónico (729 mg, 4,37 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (219 mg, 0,189 mmoles), disolución acuosa 2 N de carbonato sódico (3,64 ml), tolueno (12,5 ml) y etanol (6,3 ml) durante 6 horas a una temperatura externa de 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió al aire hasta temperatura ambiente, y entonces se añadieron acetato de etilo y salmuera y la extracción se realizó dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 891 mg del compuesto del título como un aceite marrón claro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,98 (s, 6H), 1,02 (s, 6H), 2,40 (d, J= 1,6Hz, 2H), 5,59 (t, J= 1,6Hz, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,47 (ddd, J= 8,0, 7,2, 1,2Hz, 1H), 7,70 (dd, J= 8,0, 1,2Hz, 1H).

(54c)

2-(3,3,4,4-Tetrametilciclopent-1-enil)fenilamina



A una mezcla del 1-nitro-2-(3,3,4,4-tetrametilciclopent-1-enil)benceno (441 mg, 1,8 mmoles) producido en el Ejemplo (54b), etanol (10 ml) y agua (3,3 ml) se añadieron cloruro de amonio (48,1 mg, 0,899 mmoles) y polvo de hierro (352 mg, 6,3 mmoles), seguido de agitación durante 5 horas a una temperatura externa de 90 °C. Después de añadir adicionalmente cloruro de amonio (9,63 mg, 0,18 mmoles) y polvo de hierro (100 mg, 1,8 mmoles) a la mezcla de reacción, la agitación continuó durante 12 horas a una temperatura externa de 75 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y entonces se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante

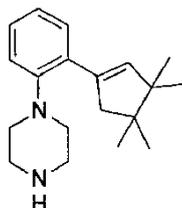
se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 331 mg del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3)

5 δ : 0,99 (s, 6H), 1,02 (s, 6H), 2,54(d, J= 1,2Hz, 2H), 3,93 (brs, 2H), 5,74 (t, J= 1,2Hz, 1H), 6,68-6,74 (m, 2H), 6,99-7,06 (m, 2H).

(54d)

1-[2-(3,3,4,4-Tetrametilciclopent-1-enil)fenil]piperazina



10 Se agitó una mezcla de la 2-(3,3,4,4-tetrametilciclopent-1-enil)fenilamina (331 mg, 1,54 mmoles) producida en el Ejemplo (54c), 1,2-diclorobenceno (4,7 ml) y clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (330 mg, 1,85 mmoles) durante 9 horas a una temperatura externa de 200 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Durante la reacción, se insufló una corriente de nitrógeno en el reactor varias veces para eliminar el gas cloruro de hidrógeno en el reactor. La mezcla de reacción se enfrió al aire hasta temperatura ambiente, y entonces se añadieron disolución acuosa de carbonato de potasio, acetato de etilo y metanol y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 223 mg del compuesto del título como un aceite marrón.

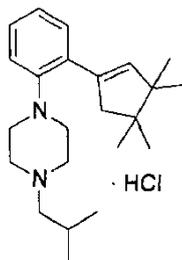
RMN ^1H (400MHz, CDCl_3)

20 δ : 0,97 (s, 6H), 1,00 (s, 6H), 2,60 (d, J= 1,4Hz, 2H), 2,90-2,96 (m, 4H), 2,98-3,02 (m, 4H), 6,00 (t, J= 1,4Hz, 1H), 6,94-6,99 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 2H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

(54e)

Clorhidrato de 1-isobutil-4-[2-(3,3,4,4-tetrametilciclopent-1-enil)fenil]piperazina



25 A una disolución de la 1-[2-(3,3,4,4-tetrametilciclopent-1-enil)fenil]piperazina (20 mg, 0,0703 mmoles) producida en el Ejemplo (54d) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadieron isobutiraldehído (6,6 mg, 0,0914 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (19,4 mg, 0,0914 mmoles) y ácido acético (0,0076 ml, 0,134 mmoles), seguido de agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de añadir adicionalmente isobutiraldehído (6,6 mg, 0,0914 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (19,4 mg, 0,0914 mmoles) y ácido acético (0,0076 ml, 0,134 mmoles)

30 a la mezcla, la agitación continuó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se concentraron y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 4,3 mg de 1-isobutil-4-[2-(3,3,4,4-tetrametilciclopent-1-enil)fenil]piperazina como un aceite incoloro.

35 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3)

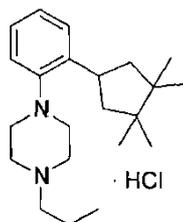
δ : 0,92 (d, J= 6,4Hz, 6H), 0,97 (s, 6H), 1,00 (s, 6H), 1,76-1,86 (m, 1H), 2,14 (d, J= 7,6Hz, 2H), 2,52 (brs, 4H), 2,59 (d, J= 1,6Hz, 2H), 2,98 (brs, 4H), 5,98 (t, J= 1,6Hz, 1H), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 2H).

Este compuesto se disolvió en diclorometano (1 ml), y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,0063 ml, 0,0253 mmoles). La disolución se concentró a presión reducida, y se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante y el sólido resultante se secó a presión reducida, dando 4,8 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 341 (MH⁺).

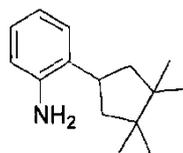
(Ejemplo 55)

Clorhidrato de 1-propil-4[2-(3,3,4,4-tetrametilciclopentil)fenil]piperazina



10 (55a)

2-(3,3,4,4-Tetrametilciclopentil)fenilamina



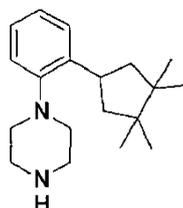
15 Se agitó una mezcla del 1-nitro-2-(3,3,4,4-tetrametilciclopent-1-enil)benceno (450 mg, 1,83 mmoles) producido en el Ejemplo (54b), 10 % de paladio sobre carbono (200 mg, húmedo) y metanol (40 ml) durante 3 horas y 30 minutos a presión atmosférica y temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, se añadieron 10 % de paladio sobre carbono (200 mg, hidratado) y una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,915 ml, 3,66 mmoles) al filtrado, y entonces la agitación continuó durante 13 horas y 30 minutos a temperatura ambiente y presión atmosférica bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 295 mg del compuesto del título como un aceite marrón.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,96 (s, 6H), 0,97 (s, 6H), 1,80 (dd, J= 13,2, 8,8Hz, 2H), 2,01 (dd, J= 13,2, 9,2Hz, 2H), 3,15-3,36 (m, 3H), 6,67 (dd, J= 7,6,1,2Hz, 1H), 6,76 (ddd, J= 7,6, 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,00 (ddd, J= 7,6, 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,23 (d, J= 7,6Hz, 1H).

(55b)

25 1-[2-(3,3,4,4-Tetrametilciclopentil)fenil]piperazina



30 Se agitó una mezcla de la 2-(3,3,4,4-tetrametilciclopentilfenil)amina (295 mg, 1,36 mmoles) producida en el Ejemplo (55a), 1,2-diclorobenceno (3,84 ml) y clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (291 mg, 1,63 mmoles) durante 5 horas y 30 minutos a una temperatura externa de 200 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Durante la reacción, se insufló una corriente de nitrógeno en el reactor para eliminar el gas cloruro de hidrógeno en el reactor. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y entonces se añadieron disolución acuosa de carbonato de potasio, acetato de etilo y metanol y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 207 mg del compuesto del título como un aceite marrón.

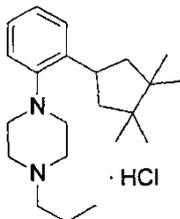
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ : 0,98 (s, 6H), 1,01 (s, 6H), 1,68 (dd, J= 13,2, 9,2Hz, 2H), 1,96 (dd, J= 13,2, 9,2Hz, 2H), 2,80-2,87 (m, 4H), 2,98-3,04 (m, 4H), 3,94 (tt, J= 9,2, 9,2Hz, 1H), 7,05-7,16 (m, 3H), 7,37 (dd, J= 7,2, 1,6Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

(55c)

5 Clorhidrato de 1-propil-4-[2-(3,3,4,4-tetrametilciclopentil)fenil]piperazina



A una disolución de la 1-[2-(3,3,4,4-tetrametilciclopentil)fenil]piperazina (20 mg, 0,0698 mmoles) producida en el Ejemplo (55b) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadieron propionaldehído (0,0065 ml, 0,0908 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (19,2 mg, 0,0908 mmoles) y ácido acético (0,0076 ml, 0,133 mmoles), seguido de
10 agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de añadir adicionalmente propionaldehído (0,0065 ml, 0,0908 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (19,2 mg, 0,0908 mmoles) y 1,2-dicloroetano (1 ml) a la mezcla de reacción, la agitación continuó durante 18 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en
15 columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1,2 mg de 1-propil-4-[2-(3,3,4,4-tetrametilciclopentil)fenil]piperazina como un aceite incoloro.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3)

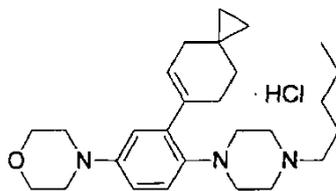
δ : 0,94 (t, J= 7,2Hz, 3H), 0,98 (s, 6H), 1,01 (s, 6H), 1,50-1,59 (m, 2H), 1,68 (dd, J= 13,2, 9,6Hz, 2H), 1,96 (dd, J= 13,2, 9,6Hz, 2H), 2,36-2,40 (m, 2H), 2,61 (brs, 4H), 2,91-2,93 (m, 4H), 3,92 (tt, J= 9,6, 9,6Hz, 1H), 7,06-7,15 (m, 3H),
20 7,36 (d, J= 7,2Hz, 1H).

Este compuesto se disolvió en diclorometano (1 ml), y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,0018 ml, 0,0730 mmoles). Esta disolución se concentró a presión reducida, y se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. El sólido se filtró y a continuación se secó a presión reducida, dando 1,7 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

25 EM m/e (ESI) 329 (MH^+).

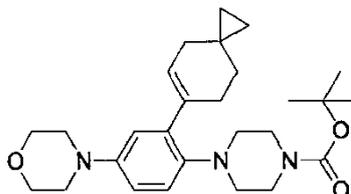
(Ejemplo 56)

Clorhidrato de 4-[4-(4-pentilpiperazin-1-il)-3-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil]morfolina



(56a)

30 Éster t-butílico del ácido 4-(4-morfolin-4-il-2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)piperazin-1-carboxílico

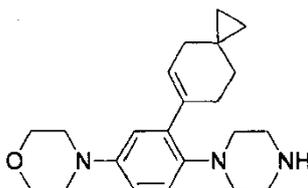


Se agitó una mezcla de éster t-butílico del ácido 4-(4-morfolin-4-il-2-trifluorometanosulfoxifenil)piperazin-1-carboxílico (1,49 g, 3,01 mmoles), 1,2-dimetoxietano (15 ml), agua (1 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-espiro[2.5]oct-5-en-6-il-[1,3,2]dioxaborolano (1,13 g, 4,82 mmoles) producido en el Ejemplo (34b), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (278

5 mg, 0,241 mmoles) y trifosfato de potasio (1,23 g, 5,78 mmoles) durante 13 horas y 20 minutos a una temperatura externa de 80-90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la mezcla de reacción y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 1,23 g del compuesto del título como un sólido incoloro.

(56b)

4-(4-Piperazin-1-il-3-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)morfolina



10 La reacción se realizó de un modo similar al Ejemplo (4f), usando éster t-butilico del ácido 4-(4-morfolin-4-il-2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)piperazin-1-carboxílico (1,23 g, 2,71 mmoles) producido en el Ejemplo (56a) como material de partida, y entonces el tratamiento se llevó a cabo de una manera similar dando 1,30 g del compuesto del título como un sólido marrón claro.

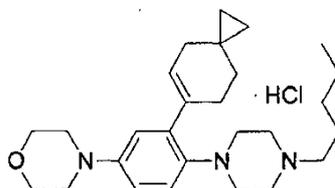
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

15 δ: 0,32-0,40 (m, 4H), 1,50 (t, J= 6,4Hz, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 2,53 (d, J= 1,6Hz, 2H), 3,05-3,18 (m, 12H), 3,85 (t, J= 4,8Hz, 4H), 5,69-5,73 (m, 1H), 6,74 (d, J= 2,4Hz, 1H), 6,78 (dd, J= 9,6, 2,4Hz, 1H), 6,94 (d, J= 9,6Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

(56c)

Clorhidrato de 4-[4-(4-pentilpiperazin-1-il)-3-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil]morfolina



20 A una disolución de 4-(4-piperazin-1-il-3-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)morfolina (330 mg, 0,933 mmoles) producida en el Ejemplo (56b) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron valeraldehído (104,5 mg, 1,214 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (257,2 mg, 1,214 mmoles) y ácido acético (0,1015 ml, 1,774 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 269 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

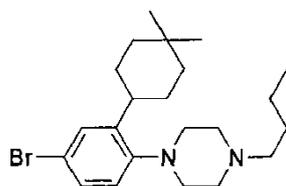
30 δ: 0,33-0,38 (m, 4H), 0,91 (t, J= 6,8Hz, 3H), 1,24-1,38 (m, 4H), 1,48-1,55 (m, 4H), 2,02-2,05 (m, 2H), 2,34-2,38 (m, 2H), 2,47-2,62 (m, 6H), 2,99 (brs, 4H), 3,10-3,12 (m, 4H), 3,84-3,86 (m, 4H), 5,69-5,73 (m, 1H), 6,73-6,77 (m, 2H), 6,93 (d, J= 8,4Hz, 1H).

35 Después de disolver 125 mg de este compuesto en diclorometano (4 ml), se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,147 ml, 0,590 mmoles). La disolución se concentró a presión reducida, y se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. El sólido se filtró y se secó a presión reducida, dando 120 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

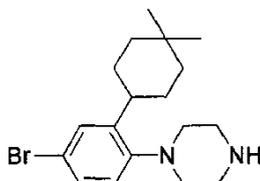
EM m/e (ESI) 424 (MH⁺).

(Ejemplo 57)

1-[4-Bromo-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-butilpiperazina

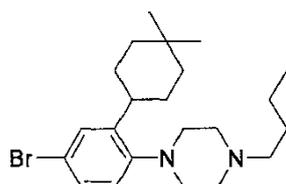


(57a)

1-[4-Bromo-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazina

- 5 Se agitó una mezcla del éster t-butílico del ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (1,5 g, 3,32 mmoles) producido en el Ejemplo (3e), ácido trifluoroacético (3 ml, 38,7 mmoles) y diclorometano (6 ml) durante 2 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de carbonato sódico a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se secó a presión reducida, dando 1,21 g de un producto en
- 10 bruto del compuesto del título como un aceite marrón.

(57b)

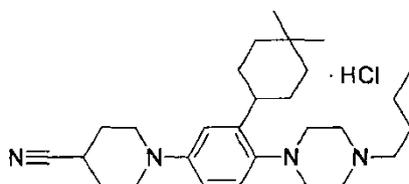
1-[4-Bromo-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-butilpiperazina

- 15 A una mezcla del producto en bruto de la 1-[4-bromo-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazina producida en el Ejemplo (57a) (1,21 g), butiraldehído (0,35 ml, 3,98 mmoles), ácido acético (0,1 ml, 3,32 mmoles) y tetrahidrofurano (8 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,1 g, 4,98 mmoles), seguido de agitación durante 2 horas y 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 901 mg del compuesto del título como un aceite amarillo.
- 20

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

- 25 δ: 0,94 (t, J= 7,2Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,24-1,60 (m, 12H), 2,38-2,44 (m, 2H), 2,59 (brs, 4H), 2,82-2,97 (m, 5H), 6,97 (d, J= 8,8Hz, 1H), 7,24 (dd, J= 8,8, 2,4Hz, 1H), 7,33 (d, J= 2,4Hz, 1H).

(Ejemplo 58)

Clorhidrato de 1-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperidin-4-carbonitrilo

- 30 Se agitó una mezcla de la 1-[4-bromo-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-butilpiperazina (50 mg, 0,123 mmoles) producida en el Ejemplo (57b), clorhidrato de piperidin-4-carbonitrilo (27 mg, 0,185 mmoles), t-butóxido de sodio (47 mg, 0,492 mmoles), acetato de paladio (II) (3 mg, 0,0123 mmoles), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (11 mg, 0,0369 mmoles) y xileno (1 ml) durante 1 hora a una temperatura externa de 100 °C.

La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 32 mg de 1-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperidin-4-carbonitrilo como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

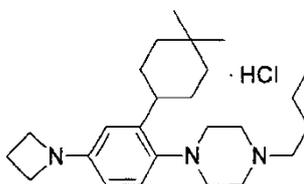
5 δ: 0,94 (t, J= 7,6Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,24-1,64 (m, 12H), 1,95-2,13 (m, 4H), 2,36-2,46 (m, 2H), 2,59 (brs, 4H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,86 (brs, 4H), 2,91-3,05 (m, 3H), 3,31-3,41 (m, 2H), 6,72 (dd, J= 8,8, 2,8Hz, 1H), 6,84 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,07 (d, J= 8,8Hz, 1H).

10 Este compuesto se disolvió en acetato de etilo y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió hexano al residuo para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de hexano sobrenadante y el sólido se secó dando 25 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 437 (MH⁺).

(Ejemplo 59)

Clorhidrato de 1-[4-azetidin-1-il-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-butilpiperazina



15 Se agitó una mezcla de la 1-[4-bromo-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-butilpiperazina (50 mg, 0,123 mmoles) producida en el Ejemplo (57b), clorhidrato de azetidina (17 mg, 0,185 mmoles), t-butóxido de sodio (47 mg, 0,492 mmoles), acetato de paladio (II) (3 mg, 0,0123 mmoles), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (11 mg, 0,0369 mmoles) y xileno (1 ml) durante 3 horas a una temperatura externa de 100 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se filtró a través de Celite. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno dando el filtrado. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 1-[4-azetidin-1-il-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-butilpiperazina como un sólido incoloro.

20 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

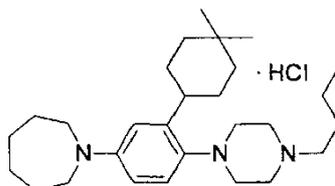
25 δ: 0,94 (t, J= 7,6Hz, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,25-1,66 (m, 12H), 2,32 (quintuplete, J= 7,2Hz, 2H), 2,37-2,42 (m, 2H), 2,56 (brs, 4H), 2,84 (brs, 4H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,85 (t, J= 7,2Hz, 4H), 6,27 (dd, J= 8,4, 2,8Hz, 1H), 6,32 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,06 (d, J= 8,4Hz, 1H).

30 Este compuesto se disolvió en acetato de etilo y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió hexano al residuo para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de hexano sobrenadante y el sólido resultante se secó dando 20 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 384 (MH⁺).

(Ejemplo 60)

Clorhidrato de 1-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]azepano



35 Se agitó una mezcla de la 1-[4-bromo-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-butilpiperazina (50 mg, 0,123 mmoles) producida en el Ejemplo (57b), hexametilénimina (18 mg, 0,185 mmoles), t-butóxido de sodio (30 mg, 0,308 mmoles), acetato de paladio (II) (3 mg, 0,0123 mmoles), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (11 mg, 0,0369 mmoles) y xileno (1 ml) durante 3 horas a una temperatura externa de 100 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se filtró a través de Celite. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno dando el filtrado. El residuo resultante se purificó por

40

cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 1-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]azepano como un sólido amarillo.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

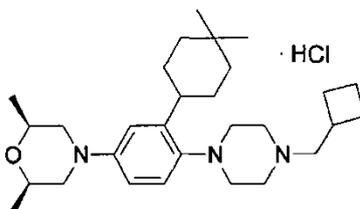
5 δ: 0,94 (t, J= 7,6Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,28-1,85 (m, 20H), 2,36-2,44 (m, 2H), 2,58 (brs, 4H), 2,77-3,02 (m, 5H), 3,35-3,46 (m, 4H), 6,50 (dd, J= 8,8, 3,2Hz, 1H), 6,55 (d, J= 3,2Hz, 1H), 7,06 (d, J= 8,8Hz, 1H).

Este compuesto se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió hexano al residuo para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de hexano sobrenadante y el sólido resultante se secó dando 36 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

10 EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).

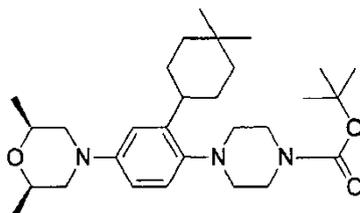
(Ejemplo 61)

Clorhidrato de *cis*-4-[4-(4-ciclobutilmetilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-2,6-dimetilmorfolina



(61a)

15 Éster t-butílico del ácido *cis*-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)fenil]piperazin-1-carboxílico



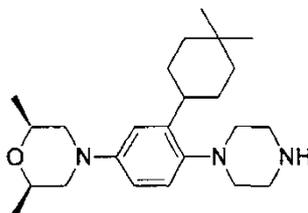
20 Se agitó una mezcla del éster t-butílico del ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (700 mg, 1,55 mmoles) producido en el Ejemplo (3e), *cis*-2,6-dimetilmorfolina (268 mg, 2,33 mmoles), t-butóxido de sodio (372 mg, 3,88 mmoles), acetato de paladio (II) (35 mg, 0,155 mmoles), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (135 mg, 0,465 mmoles) y xileno (7 ml) durante 2 horas a una temperatura externa de 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió al aire hasta temperatura ambiente, y entonces la materia insoluble se separó por filtración, se añadió agua al filtrado obtenido y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 648 mg del compuesto del título como cristales amarillos.

25 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

30 δ: 0,97 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,28-1,70 (m, 17H), 2,39 (dd, J= 12,0, 10,4Hz, 2H), 2,65-2,85 (m, 4H), 2,93-3,04 (m, 1H), 3,38 (d, J= 10,4, 2H), 3,49 (brs, 4H), 3,75-3,88 (m, 2H), 6,70 (dd, J= 8,8, 2,8Hz, 1H), 6,82 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,01 (d, J= 8,8Hz, 1H).

(61b)

cis-4-[3-(4,4-Dimetilciclohexil)-4-piperazin-1-ilfenil]-2,6-dimetilmorfolina



5 A éster t-butilico del ácido *cis*-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)fenil]piperazin-1-carboxílico (648 mg, 1,33 mmoles) producido en el Ejemplo (61a) se añadió un disolvente mixto de acetato de etilo (5 ml)-diclorometano (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (5 ml, 20 mmoles) a la misma, seguido de agitación durante 17 horas bajo las mismas condiciones. Se añadió disolución acuosa saturada de carbonato sódico a la mezcla de reacción para basificar la mezcla. Se añadieron diclorometano y agua a la misma y la extracción se realizó con diclorometano. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 451 mg del compuesto del título como cristales amarillos claros.

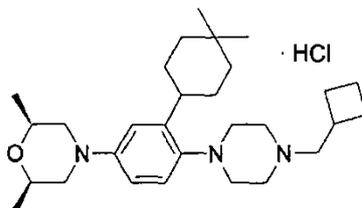
10 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,97 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,40-1,70 (m, 8H), 2,39 (dd, J= 11,6, 10,4Hz, 2H), 2,72-2,83 (m, 4H), 2,91-3,04 (m, 5H), 3,38 (d, J= 10,4, 2H), 3,75-3,88 (m, 2H), 6,71 (dd, J= 8,4, 2,8Hz, 1H), 6,82 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,06 (d, J= 8,4Hz, 1H).

15 No pudo identificarse el 1H del NH.

(61c)

Clorhidrato de *cis*-4-[4-(4-ciclobutilmetilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-2,6-dimetilmorfolina



20 Se agitó una mezcla de la *cis*-4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperazin-1-ilfenil]-2,6-dimetilmorfolina (30 mg, 0,0778 mmoles) producida en el Ejemplo (61b), bromometilciclobutano (23 mg, 0,156 mmoles), carbonato de potasio (22 mg, 0,156 mmoles) y dimetilformamida (1 ml) durante 1 hora a una temperatura externa de 80 °C. Entonces, se añadió adicionalmente bromometilciclobutano (23 mg, 0,156 mmoles) y la agitación continuó durante 2 horas bajo las mismas condiciones. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera en ese orden, y entonces el disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando *cis*-4-[4-(4-ciclobutilmetilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-2,6-dimetilmorfolina como un aceite incoloro.

25 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

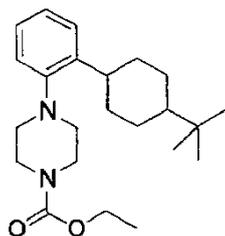
30 δ: 0,98 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,15-2,15 (m, 20H), 2,39 (dd, J= 11,6, 10,4Hz, 2H), 2,43-3,03 (m, 12H), 3,37 (d, J= 10,4, 2H), 3,75-3,88 (m, 2H), 6,70 (dd, J= 8,8, 2,8Hz, 1H), 6,81 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,07 (d, J= 8,8Hz, 1H).

Este compuesto se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió hexano al residuo para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de hexano sobrenadante y el sólido resultante se secó dando 38 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

35 EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).

(Ejemplo 62)

Éster etílico del ácido 4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico



40 Se enfrió una mezcla de la 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazina (92 mg, 0,306 mmoles) producida en el Ejemplo (10a), trietilamina (0,085 ml, 0,612 mmoles) y diclorometano (2 ml) en un baño de hielo y se agitó. Se añadió

5 cloroformiato de etilo (0,032 ml, 0,337 mmoles) a la mezcla, seguido de agitación durante 2 horas bajo las mismas condiciones. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 100 mg del compuesto del título como un aceite incoloro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

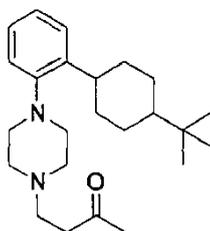
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

10 δ: 0,88 (s, 9H x 0,6), 0,90 (s, 9H x 0,4), 1,10-2,00 (m, 12H), 2,72-2,93 (m, 4H), 2,97-3,08 (m, 1H x 0,4), 3,39-3,75 (m, 4H + 1H x 0,6), 4,17 (q, J= 7,2Hz, 2H), 7,05-7,25 (m, 3H + 1H x 0,4), 7,45 (dd, J= 8,0, 1,6Hz, 1H x 0,6).

EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).

(Ejemplo 63)

4-[4-[2-(4-t-Butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]butan-2-ona



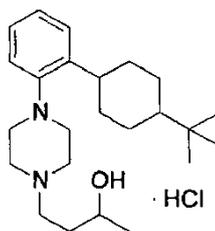
15 Se enfrió una mezcla de la 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazina (30 mg, 0,0998 mmoles) producida en el Ejemplo (10a) y cloroformo (0,5 ml) en un baño de hielo y se agitó. Se añadió metil vinil cetona (0,017 ml, 0,200 mmoles) a la mezcla, seguido de agitación durante 2 horas bajo las mismas condiciones. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 30 mg del compuesto del título como un aceite incoloro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

20 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,88 (s, 9H x 0,6), 0,90 (s, 9H x 0,4), 1,10-1,99 (m, 9H), 2,20 (s, 3H), 2,40-3,10 (m, 12H + 1H x 0,4), 3,34-3,43 (m, 1H x 0,6), 7,03-7,23 (m, 3H + 1H x 0,4), 7,42 (d, J= 7,6Hz, 1H x 0,6).

(Ejemplo 64)

Clorhidrato de 4-[4-[2-(4-t-Butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]butan-2-ol

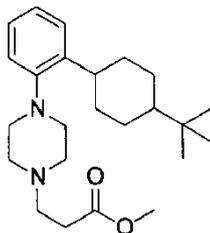


25 A una mezcla de borohidruro de sodio (3 mg, 0,0675 mmoles) y metanol (0,5 ml) se añadió una mezcla de la 4-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]butan-2-ona (25 mg, 0,0675 mmoles) producida en (Ejemplo 63) en metanol (0,5 ml), seguido de agitación durante 4 horas a temperatura ambiente.

30 Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 23 mg del compuesto del título como un aceite incoloro, como una mezcla de diaestereómeros en las posiciones de t-butilciclohexilo y hidroxilo. Este compuesto se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución
35 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El sólido precipitado se filtró dando 22 mg del compuesto del título como cristales incoloros, como una mezcla de diaestereómeros en las posiciones de t-butilciclohexilo y hidroxilo.

EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).

(Ejemplo 65)

Éster metílico del ácido 3-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]propiónico

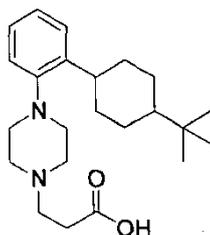
5 A una mezcla de la 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazina (530 mg, 1,76 mmoles) producida en el Ejemplo (10a) y tetrahidrofurano (2 ml) se añadió acrilato de metilo (0,24 ml, 2,65 mmoles), seguido de agitación durante 12 horas a una temperatura externa de 45 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 643 mg del compuesto del título como cristales incoloros, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

10 δ: 0,88 (s, 9H x 0,6), 0,90 (s, 9H x 0,4), 1,08-1,99 (m, 9H), 2,25-3,05 (m, 12H + 1H x 0,4), 3,35-3,42 (m, 1H x 0,6), 3,70 (s, 3H), 7,03-7,23 (m, 3H + 1H x 0,4), 7,42 (d, J= 7,6Hz, 1H x 0,6).

EM m/e (ESI) 387 (MH⁺).

(Ejemplo 66)

Ácido 3-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]propiónico

15 Se agitó una mezcla del éster metílico del ácido 3-[4-[2-(4-t-butil-ciclohexil)fenil]piperazin-1-il]propiónico (600 mg, 1,55 mmoles) producido en (Ejemplo 65), disolución acuosa 2 N de hidróxido sódico (5 ml, 10 mmoles), metanol (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml) y agua (1 ml) durante 12 horas y 40 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió ácido clorhídrico 5 N a la mezcla de reacción para ajustar el pH de la mezcla a 6-7. La mezcla se concentró a presión reducida. Entonces se añadió metanol a la misma, la materia insoluble se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NAM (metanol/cloroformo) dando un aceite marrón. Se añadió hexano al mismo y el sólido precipitado se filtró dando 414 mg del compuesto del título como cristales incoloros, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

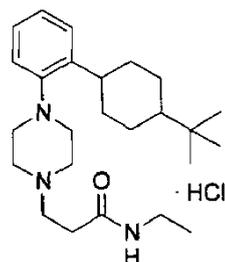
25 δ: 0,89 (s, 9H x 0,6), 0,90 (s, 9H x 0,4), 1,06-1,99 (m, 9H), 2,50-3,30 (m, 12H + 1H x 0,4), 3,32-3,39 (m, 1H x 0,6), 7,07-7,24 (m, 3H + 1H x 0,4), 7,44 (dd, J= 8,0, 2,0Hz, 1H x 0,6).

No pudo identificarse el 1H del ácido carboxílico.

EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).

(Ejemplo 67)

30 Clorhidrato de 3-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]-N-etilpropionamida



5 Se agitó una mezcla del ácido 3-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]propiónico (50 mg, 0,134 mmoles) producido en (Ejemplo 66), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (77 mg, 0,403 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (62 mg, 0,403 mmoles), clorhidrato de etilamina (55 mg, 0,671 mmoles), trietilamina (0,09 ml, 0,671 mmoles) y dimetilformamida (1 ml) durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 53 mg de 3-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]-N-etilpropionamida como un aceite incoloro, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,89 (s, 9H x 0,6), 0,90 (s, 9H x 0,4), 1,08-1,99 (m, 12H), 2,35-3,04 (m, 12H + 1H x 0,4), 3,24-3,42 (m, 2H + 1H x 0,6), 7,07-7,25 (m, 3H + 1H x 0,4), 7,44 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H x 0,6).

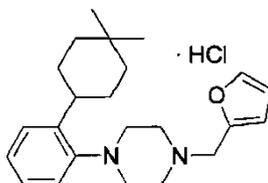
15 No pudo identificarse el 1H del NH.

EM m/e (ESI) 400 (MH⁺).

Este compuesto se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El sólido precipitado se filtró dando 49 mg del compuesto del título como cristales incoloros, como una mezcla de diaestereómeros en la posición de t-butilciclohexilo.

20 (Ejemplo 68)

Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-furan-2-ilmetilpiperazina

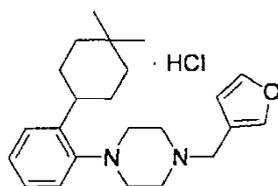


25 A una mezcla de la 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazina (30 mg, 0,11 mmoles) producida en el Ejemplo (3c), furano-2-carbaldehído (21 mg, 0,22 mmoles) y tetrahidrofurano (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (119 mg, 0,559 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora y 50 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se filtró a través de Celite. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno dando el filtrado. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-furan-2-ilmetilpiperazina. Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. Se añadió hexano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de hexano sobrenadante y el sólido resultante se secó dando 38 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

EM m/e (ESI) 353 (MH⁺).

35 (Ejemplo 69)

Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-furan-3-ilmetilpiperazina

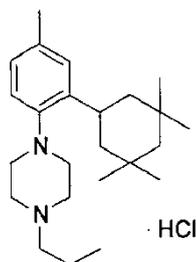


5 A una mezcla de la 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazina (30 mg, 0,11 mmoles) producida en el Ejemplo (3c), furano-3-carbaldehído (21 mg, 0,22 mmoles) y tetrahidrofurano (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (119 mg, 0,559 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora y 50 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se filtró a través de Celite. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno dando el filtrado. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-furano-3-ilmetilpiperazina. Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. Se añadió hexano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de hexano sobrenadante y el sólido resultante se secó dando 31 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

EM m/e (ESI) 353 (MH⁺).

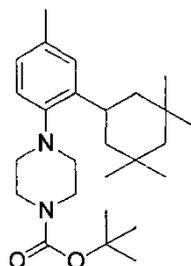
(Ejemplo 70)

15 Clorhidrato de 1-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina



(70a)

Éster t-butílico del ácido 4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico



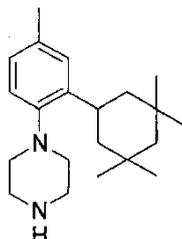
20 Se agitó una mezcla del éster t-butílico del ácido 4-[4-bromo-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (200 mg, 0,417 mmoles) producido en el Ejemplo (99a), carbonato de cesio (408 mg, 1,25 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg, 0,0417 mmoles) y dimetilformamida (4 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trimetilboroxina (0,06 ml, 0,417 mmoles) a la mezcla, y la agitación continuó durante 9 horas a una temperatura externa de 100 °C. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 124 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

30 δ: 0,93 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,13-1,44 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 2,30 (s, 3H), 2,79 (brs, 4H), 3,57 (tt, J= 12,4, 2,8Hz, 1H), 6,94-6,97 (m, 2H), 7,03 (brs, 1H).

No pudo identificarse el 4H del anillo de piperazina.

(70b)

1-[4-Metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

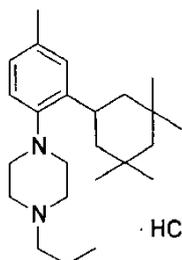
5 Se agitó una mezcla del éster t-butílico del ácido 4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (124 mg, 0,299 mmoles) producido en el Ejemplo (70a), ácido trifluoroacético (1 ml, 12,9 mmoles) y diclorometano (2 ml) durante 2 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 85 mg del compuesto del título como cristales amarillos.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

10 δ: 0,93 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,13-1,48(m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,82 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,02 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,59 (tt, J= 12,4, 2,8Hz, 1H), 6,97 (ddd, J= 8,4, 2,0, 0,8Hz, 1H), 6,99-7,05 (m, 2H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

(70c)

Clorhidrato de 1-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina

15 A una mezcla de la 1-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (55 mg, 0,175 mmoles) producida en el Ejemplo (70b), propionaldehído (20 mg, 0,350 mmoles) y tetrahidrofurano (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (75 mg, 0,350 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora y 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 56 mg de 1-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina como un sólido incoloro.

20 Este compuesto se disolvió en diclorometano, y entonces se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió éter dietílico-hexano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico-hexano sobrenadante y el sólido resultante se secó dando 54 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

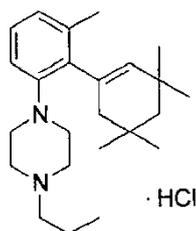
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

30 δ: 0,91-0,95 (m, 9H), 1,12 (s, 6H), 1,13-1,60 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,34-2,38 (m, 2H), 2,59 (brs, 4H), 2,88-2,90 (m, 4H), 3,56 (tt, J= 12,4, 2,8Hz, 1H), 6,93-6,95 (m, 1H), 7,01-7,03 (m, 2H).

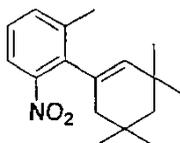
EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).

(Ejemplo 71)

Clorhidrato de 1-[3-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-propilpiperazina



(71a)

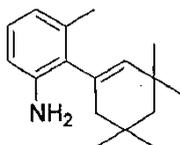
1-Metil-3-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)benceno

- 5 Se agitó una mezcla del 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)[1,3,2]dioxaborolano (3,96 g, 15 mmoles) producido en el Ejemplo (4b), 2-bromo-3-nitrotolueno (2,48 g, 11,5 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,33 g, 1,15 mmoles), trifosfato de potasio (3,66 g, 17,3 mmoles), 1,2-dimetoxietano (30 ml) y agua (10 ml) durante 10 horas y 20 minutos a una temperatura externa de 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y se filtró a través de Celite. A continuación, el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (hexano) dando 3,14 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

- 15 δ: 1,01 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,37-1,46 (m, 2H), 1,90 (d, J= 17,2Hz, 1H), 2,14 (dd, J= 17,2, 2,0Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 5,23 (t, J= 2,0Hz, 1H), 7,24 (dd, J= 8,0, 7,6Hz, 1H), 7,36 (d, J= 7,6Hz, 1H), 7,53 (d, J= 8,0Hz, 1H).

(71b)

3-Metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenilamina

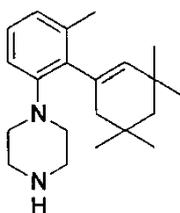
- 20 Se agitó una mezcla del 1-metil-3-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)benceno (1 g, 3,66 mmoles) producido en el Ejemplo (71a), polvo de hierro (631 mg, 11,0 mmoles), cloruro de amonio (783 mg, 14,6 mmoles), etanol (15 ml), agua (6 ml) y dimetilformamida (1 ml) durante 3 horas y 30 minutos a una temperatura externa de 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo entonces con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 663 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

- 30 δ: 1,074 (s, 3H), 1,076 (s, 3H), 1,098 (s, 3H), 1,101 (s, 3H), 1,45 (s, 2H), 1,85 (dd, J= 17,2, 1,2Hz, 1H), 1,95 (dd, J= 17,2, 1,2Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 3,65 (brs, 2H), 5,38 (brs, 1H), 6,55 (d, J= 7,6Hz, 1H), 6,61 (d, J= 7,2Hz, 1H), 6,94 (dd, J= 7,6, 7,2Hz, 1H).

(71c)

1-[3-Metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina



5 A una mezcla de la 3-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenilamina (663 mg, 2,72 mmoles) producida en el Ejemplo (71b) y 1,2-diclorobenceno (3 ml) se añadió clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (632 mg, 3,54 mmoles), seguido de agitación durante 5 horas y 50 minutos a una temperatura externa de 200 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Durante la reacción, se pasó una corriente de nitrógeno a través del reactor varias veces. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron cloroformo y disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el filtrado obtenido por filtración a través de Celite se extrajo con cloroformo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 625 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

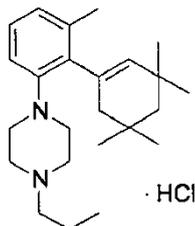
10 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 1,05 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,43 (s, 2H), 1,65 (d, J= 16,8Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,38 (d, J= 16,8Hz, 1H), 2,59-2,70 (m, 2H), 2,84-2,93 (m, 2H), 2,95-3,03 (m, 2H), 3,08-3,16 (m, 2H), 5,17 (s, 1H), 6,94 (d, J= 7,2Hz, 1H), 6,96 (d, J= 8,0Hz, 1H), 7,11 (dd, J= 8,0, 7,2Hz, 1H).

15 No pudo identificarse el 1H del NH.

(71d)

Clorhidrato de 1-[3-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-propilpiperazina



20 A una mezcla de la 1-[3-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina (115 mg, 0,368 mmoles) producida en el Ejemplo (71c), propionaldehído (0,079 ml, 1,1 mmoles) y tetrahydrofurano (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (246 mg, 1,1 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 124 mg de 1-[3-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-propilpiperazina como cristales incoloros.

25 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

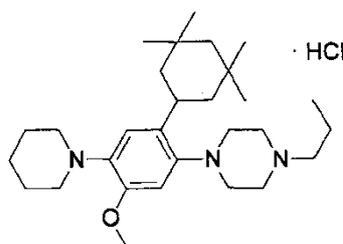
30 δ: 0,92 (t, J= 7,6Hz, 3H), 1,05 (s, 6H), 1,10 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,43 (s, 2H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,64 (d, J= 17,2Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,31-2,35 (m, 2H), 2,38 (d, J= 17,2Hz, 1H), 2,42-2,66 (m, 4H), 2,67-2,78 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 6,94 (d, J= 7,2Hz, 1H), 6,99 (d, J= 7,6Hz, 1H), 7,11 (dd, J= 7,6, 7,2Hz, 1H).

Este compuesto se disolvió en diclorometano, y entonces se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió éter dietílico-hexano al residuo obtenido para producir un sólido, que se trituró por sonicación. A continuación se filtró y se secó dando 134 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

35 EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).

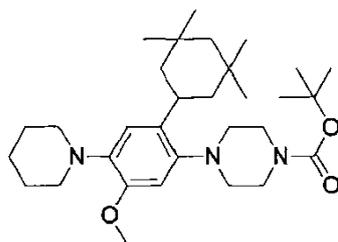
(Ejemplo 72)

Clorhidrato de 1-[5-metoxi-4-piperidin-1-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina



(72a)

Éster t-butilico del ácido 4-[5-metoxi-4-piperidin-1-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico



- 5 Se agitó una mezcla del éster t-butilico del ácido 4-[4-bromo-5-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (509 mg, 1 mmol) producido mediante un procedimiento de síntesis similar al Ejemplo(43c), piperidina (128 mg, 1,5 mmoles), t-butoxido de sodio (240 mg, 2,5 mmoles), acetato de paladio (II) (22 mg, 0,1 mmoles), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (87 mg, 0,3 mmoles) y xileno (3 ml) durante 20 horas a una temperatura externa de 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y a continuación se agitó adicionalmente durante 12 horas a una temperatura externa de 120 °C. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, que entonces se pasó a través de Celite para eliminar materiales insolubles. El filtrado resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 88 mg del compuesto del título como cristales rojos.

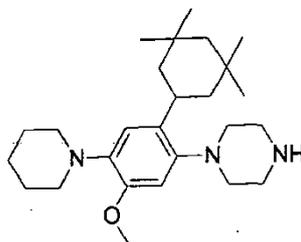
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,92 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,14-1,65 (m, 17H), 1,74 (brs, 4H), 2,80 (brs, 4H), 2,95 (brs, 4H), 3,54 (t, J= 12,4Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 6,59 (s, 1H), 6,77 (s, 1H).

No pudo identificarse 4H.

(72b)

1-[5-Metoxi-4-pipendin-1-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



- 25 Se agitó una mezcla del éster t-butilico del ácido 4-[5-metoxi-4-piperidin-1-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (88 mg, 0,17 mmoles) producido en el Ejemplo (72a), ácido trifluoroacético (0,25 ml, 3,2 mmoles) y diclorometano (0,5 ml) durante 1 hora y 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 56 mg del compuesto del título como un sólido rojo.

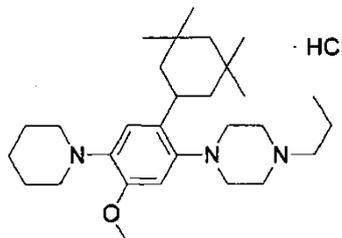
30 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,93 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,14-1,65 (m, 8H), 1,71-1,77 (m, 4H), 2,81-2,83 (m, 4H), 2,95 (t, J= 5,2Hz, 4H), 2,99-3,02 (m, 4H), 3,56 (tt, J= 12,4, 2,8Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,77 (s, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

(72c)

Clorhidrato de 1-[5-metoxi-4-piperidin-1-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina



- 5 A una mezcla de la 1-[5-metoxi-4-piperidin-1-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (5 mg, 0,0121 mmoles) producida en el Ejemplo (72b), propionaldehído (1,4 mg, 0,0242 mmoles) y tetrahidrofurano (0,3 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5 mg, 0,0242 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora y 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno dando la fase orgánica separada. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 1-[5-metoxi-4-piperidin-1-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina. Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El disolvente se destiló de por corriente de nitrógeno. Se añadió heptano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituroó por sonicación. Se eliminó la disolución de heptano sobrenadante y el sólido resultante se secó dando 6,1 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

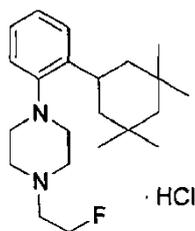
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,94 (s, 6H), 1,055 (t, J= 7,6Hz, 3H), 1,06 (s, 6H), 1,18-2,08 (m, 12H), 2,66-2,80 (m, 2H), 2,87-3,08 (m, 4H), 3,21-3,31 (m, 2H), 3,44-3,91 (m, 9H), 3,94 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).

- 20 (Ejemplo 73)

Clorhidrato de 1-(2-fluoroetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



- 25 Se agitó una mezcla de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (30 mg, 0,1 mmoles) producida en el Ejemplo (8b), 1-bromo-2-fluoroetano (16,2 mg, 0,125 mmoles), yoduro de sodio (1,5 mg, 0,01 mmoles), carbonato de potasio (20,8 mg, 0,15 mmoles) y dimetilformamida (1 ml) durante 2 horas a una temperatura externa de 80 °C. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con éter dietílico. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno dando la fase orgánica separada. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-(2-fluoroetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina.

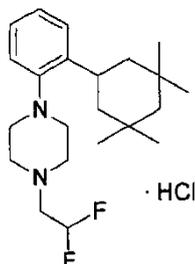
- 30 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,93 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 1,15 (d, J= 13,6Hz, 1H), 1,23 (dd, J= 12,4, 12,4Hz, 2H), 1,33 (dt, J= 13,6, 2,0Hz, 1H), 1,40-1,48 (m, 2H), 2,71 (brs, 4H), 2,77 (dt, J= 28,4, 4,8Hz, 2H), 2,95 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,57 (tt, J= 12,4, 2,8Hz, 1H), 4,57 (dt, J= 47,6, 4,8Hz, 2H), 7,05-7,18 (m, 3H), 7,23 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H).

- 35 Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. Se añadió éter dietílico-heptano al residuo resultante para producir un sólido, que entonces se trituroó por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico-heptano sobrenadante y se secó el sólido resultante, dando 27,5 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 347 (MH⁺).

(Ejemplo 74)

Clorhidrato de 1-(2,2-difluoroetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

5 Se agitó una mezcla de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (30 mg, 0,1 mmoles) producida en el Ejemplo (8b), 2-bromo-1,1-difluoroetano (18,1 mg, 0,125 mmoles), yoduro de sodio (1,5 mg, 0,01 mmoles), carbonato de potasio (20,8 mg, 0,15 mmoles) y dimetilformamida (1 ml) durante 2 horas a una temperatura externa de 80 °C. Después de añadir entonces adicionalmente 2-bromo-1,1-difluoroetano (18,1 mg, 0,125 mmoles) a la mezcla de reacción, se agitó adicionalmente durante 6 horas y 30 minutos a una temperatura externa de 80 °C. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con éter dietílico. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno dando la fase orgánica separada. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-(2,2-difluoroetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina.

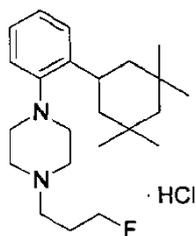
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

15 δ: 0,93 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,17 (d, J= 14,0Hz, 1H), 1,23 (dd, J= 12,8, 12,8Hz, 2H), 1,33 (dt, J= 13,6, 2,0Hz, 1H), 1,38-1,46 (m, 2H), 2,75 (brs, 4H), 2,81 (td, J= 14,8, 4,4Hz, 2H), 2,93 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,55 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 5,93 (tt, J= 56,0,4,4Hz, 1H), 7,05-7,18 (m, 3H), 7,23 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H).

20 Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. Se añadió éter dietílico-heptano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico-heptano sobrenadante y se secó el sólido resultante, dando 15,3 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 365 (MH⁺).

(Ejemplo 75)

Clorhidrato de 1-(3-fluoropropil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

25 Se agitó una mezcla de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (30 mg, 0,1 mmoles) producida en el Ejemplo (8b), 1-bromo-3-fluoropropano (18,0 mg, 0,125 mmoles), yoduro de sodio (1,5 mg, 0,01 mmoles), carbonato de potasio (20,8 mg, 0,15 mmoles) y dimetilformamida (1 ml) durante 2 horas a una temperatura externa de 80 °C. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con éter dietílico. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno dando la fase orgánica separada. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-(3-fluoropropil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

35 δ: 0,93 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,15 (d, J= 14,0Hz, 1H), 1,23 (dd, J= 12,8, 12,8Hz, 2H), 1,33 (dt, J= 13,6, 2,0Hz, 1H), 1,38-1,47 (m, 2H), 1,86-2,01 (m, 2H), 2,53-2,57 (m, 2H), 2,61 (brs, 4H), 2,92 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,57 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 4,56 (dt, J= 47,2, 6,0Hz, 2H), 7,04-7,18 (m, 3H), 7,25 (dd, J= 7,2, 2,0Hz, 1H).

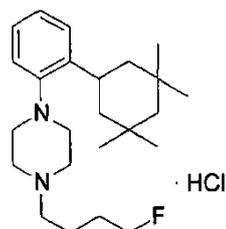
Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. Se añadió éter dietílico-heptano al residuo

obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico-heptano sobrenadante y se secó el sólido resultante, dando 27,8 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 361 (MH⁺).

5 (Ejemplo 76)

Clorhidrato de 1-(4-fluorobutil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



10 Se agitó una mezcla de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (30 mg, 0,1 mmoles) producida en el Ejemplo (8b), 1-bromo-4-fluorobutano (19,8 mg, 0,125 mmoles), yoduro de sodio (1,5 mg, 0,01 mmoles), carbonato de potasio (20,8 mg, 0,15 mmoles) y dimetilformamida (1 ml) durante 2 horas a una temperatura externa de 80 °C. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con éter dietílico. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno dando la fase orgánica separada. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-(4-fluorobutil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina.

15 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

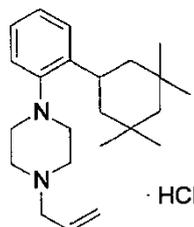
δ: 0,93 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,15 (d, J= 14,0Hz, 1H), 1,23 (dd, J= 12,4, 12,4Hz, 2H), 1,32 (dt, J= 13,6, 2,0Hz, 1H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,60-1,84 (m, 4H), 2,43-2,46 (m, 2H), 2,61 (brs, 4H), 2,92 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,57 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 4,49 (dt, J= 47,2, 6,0Hz, 2H), 7,04-7,18 (m, 3H), 7,22 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H).

20 Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. Se añadió éter dietílico-heptano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico-heptano sobrenadante y se secó el sólido resultante, dando 27,3 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 375 (MH⁺).

25 (Ejemplo 77)

Clorhidrato de 1-alil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



30 Se agitó una mezcla de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (30 mg, 0,1 mmoles) producida en el Ejemplo (8b), bromuro de alilo (14,8 mg, 0,12 mmoles), carbonato de potasio (20,8 mg, 0,15 mmoles) y dimetilformamida (1 ml) durante 4 horas y 20 minutos a una temperatura externa de 80 °C. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo-diclorometano. La fase orgánica separada se lavó con agua, y entonces el disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-alil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina.

35 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,93 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 1,15-1,28 (m, 3H), 1,33 (dt, J= 13,6, 2,0Hz, 1H), 1,38-1,48 (m, 2H), 2,60 (brs, 4H), 2,93 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,07 (ddd, J= 6,8, 1,2, 1,2Hz, 2H), 3,57 (tt, J= 12,4, 2,8Hz, 1H), 5,16-5,19 (m, 1H), 5,21-5,26 (m, 1H), 5,20 (ddt, J= 17,2, 10,0, 6,8Hz, 1H), 7,04-7,18 (m, 3H), 7,20-7,25 (m, 1H).

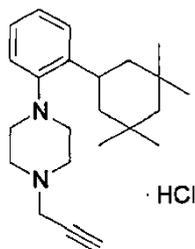
Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. Se añadió éter dietílico-heptano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico-heptano sobrenadante y se secó el sólido resultante, dando 17,7 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

5

EM m/e (ESI) 341 (MH⁺).

(Ejemplo 78)

Clorhidrato de 1-prop-2-inil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



- 10 Se agitó una mezcla de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (30 mg, 0,1 mmoles) producida en el Ejemplo (8b), bromuro de propargilo (14,3 mg, 0,12 mmoles), carbonato de potasio (20,8 mg, 0,15 mmoles) y dimetilformamida (1 ml) durante 4 horas y 20 minutos a una temperatura externa de 80 °C. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo-diclorometano. La fase orgánica separada se lavó con agua, y entonces el disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-prop-2-inil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina.

15

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

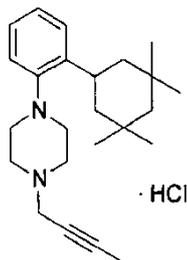
δ: 0,93 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 1,14-1,36 (m, 4H), 1,40-1,48 (m, 2H), 2,27 (t, J= 2,4Hz, 1H), 2,75 (brs, 4H), 2,96 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,37 (d, J= 2,4Hz, 2H), 3,56 (tt, J= 12,4, 2,8Hz, 1H), 7,05-7,18 (m, 3H), 7,23 (dd, J= 8,0, 1,6Hz, 1H).

- 20 Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. Se añadió éter dietílico-heptano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico-heptano sobrenadante y se secó el sólido resultante, dando 6,6 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 339 (MH⁺).

25 (Ejemplo 79)

Clorhidrato de 1-but-2-inil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



- 30 Se agitó una mezcla de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (30 mg, 0,1 mmoles) producida en el Ejemplo (8b), 1-bromo-2-butino (16,1 mg, 0,12 mmoles), carbonato de potasio (20,8 mg, 0,15 mmoles) y dimetilformamida (1 ml) durante 4 horas y 20 minutos a una temperatura externa de 80 °C. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con éter dietílico. La fase orgánica separada se lavó con agua, y entonces el disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-but-2-inil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina.

35 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,93 (s, 6H), 1,14 (s, 6H), 1,14-1,36 (m, 4H), 1,40-1,48 (m, 2H), 1,84 (t, J= 2,4Hz, 3H), 2,73 (brs, 4H), 2,96 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,28 (q, J= 2,4Hz, 2H), 3,57 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 7,05-7,18 (m, 3H), 7,22 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H).

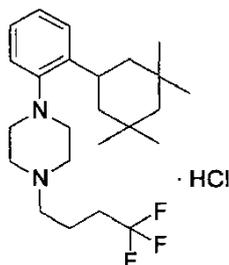
Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. Se añadió éter dietílico-heptano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico-heptano sobrenadante y se secó el sólido resultante, dando 11,2 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

5

EM m/e (ESI) 353 (MH⁺).

(Ejemplo 80)

Clorhidrato de 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-(4,4,4-trifluorobutil)piperazina



- 10 Se agitó una mezcla de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (30 mg, 0,1 mmoles) producida en el Ejemplo (8b), 1-bromo-4,4,4-trifluorobutano (24,4 mg, 0,125 mmoles), yoduro de sodio (1,5 mg, 0,01 mmoles), carbonato de potasio (20,8 mg, 0,15 mmoles) y dimetilformamida (1 ml) durante 2 horas y 30 minutos a una temperatura externa de 60 °C. Se añadió disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con éter dietílico. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno dando la fase orgánica separada.
- 15 El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-(4,4,4-trifluorobutil)piperazina.

Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. Se añadió éter dietílico-heptano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico-heptano sobrenadante y se secó el sólido resultante, dando 27,5 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

20

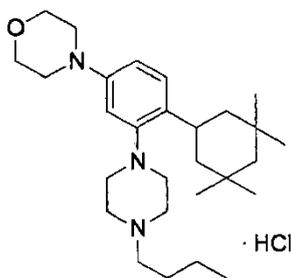
RMN ¹H (400MHz,CD₃OD)

δ: 0,95 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), 1,19-1,42 (m, 6H), 1,98-2,09 (m, 2H), 2,28-2,40 (m, 2H), 3,15 (s, 4H), 3,20-3,90 (m, 7H), 7,12-7,20 (m, 3H), 7,26-7,30 (m, 1H).

- 25 EM m/e (ESI) 411 (MH⁺).

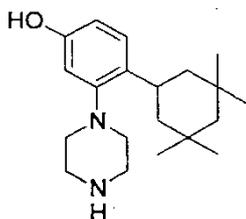
(Ejemplo 81)

Clorhidrato de 4-[3-(4-butilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina



(81a)

- 30 3-Piperazin-1-il-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenol



Se usó 1-[5-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina producida en el Ejemplo (27c) como material de partida para la N-butiloxicarbonilación e hidrogenación por métodos convencionales. Se agitó una mezcla del éster t-butílico del ácido 4-[5-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (3,41 g, 7,92 mmoles) obtenida mediante la reacción, ácido acético (18 ml, 314 mmoles) y 48 % de ácido bromhídrico (36 ml, 318 mmoles) durante 8 horas y 20 minutos a una temperatura externa de 130 °C. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo y se agitó, y entonces se añadió gota a gota una disolución acuosa 5 N de hidróxido sódico a la misma para ajustar el pH de la mezcla a 8-9. El sólido resultante se filtró dando 2,98 g de un producto en bruto del compuesto del título como un sólido rojo claro.

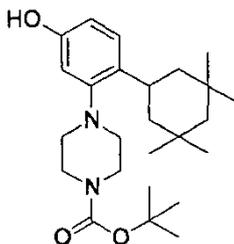
10 RMN ¹H (400MHz, CD₃OD)

δ: 0,94 (s, 6H), 1,54 (s, 6H), 1,17-1,40 (m, 6H), 3,05 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,42 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 6,55-6,61 (m, 2H), 7,05 (d, J= 8,0Hz, 1H).

No pudieron identificarse el 4H del anillo de piperazina ni el 2H del NH y OH.

(81b)

15 Éster t-butílico del ácido 4-[5-hidroxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico



Se agitó una mezcla del producto en bruto de 3-piperazin-1-il-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenol producido en el Ejemplo (81a) (2,98 g) y un disolvente mixto de cloroformo-metanol (100 ml) a una temperatura externa de 0 °C. Se añadió gota a gota una disolución de dicarbonato de di-t-butilo (1,81 g, 8,32 mmoles) en cloroformo a la misma. Después de agitar durante 2 horas y 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron disolución acuosa saturada de carbonato sódico y acetato de etilo al residuo obtenido y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 2,95 g del compuesto del título como un sólido rojo claro.

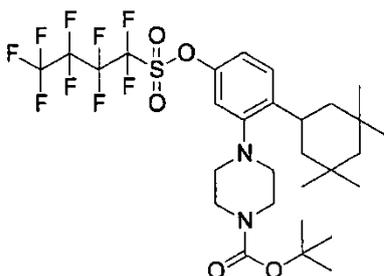
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,91 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,11-1,43 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,80 (brs, 4H), 3,43 (tt, J= 12,4, 2,8Hz, 1H), 3,52 (brs, 4H), 6,55-6,57 (m, 2H), 7,06 (dd, J= 7,2, 1,6Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del OH.

30 (81 c)

Éster t-butílico del ácido 4-[5-(nonafluorobutano-1-sulfonilo)xi]-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico



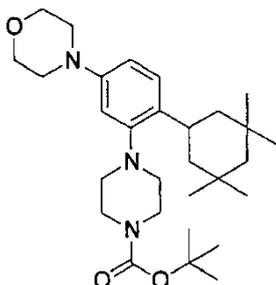
Se enfrió una mezcla del éster t-butílico del ácido 4-[5-hidroxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (1,5 g, 3,60 mmoles) producido en el Ejemplo (81b), 4-dimetilaminopiridina (22,2 mg, 0,18 mmoles), diisopropiletilamina (0,758 ml, 4,32 mmoles) y diclorometano (10 ml) en un baño de agua con hielo y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió gota a gota fluoruro de perfluorobutanosulfonilo (0,773 ml, 3,96 mmoles) a la misma. Después de agitar durante 1 hora y 20 minutos bajo las mismas condiciones, la agitación continuó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con diclorometano. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 2,41 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,93 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,13-1,46 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,82 (brs, 4H), 3,51 (tt, J= 12,4, 2,8Hz, 1H), 3,57 (brs, 4H), 6,91 (d, J= 2,4Hz, 1H), 6,99 (dd, J= 8,8, 2,4Hz, 1H), 7,27 (d, J= 8,4Hz, 1H).

15 (81d)

Éster t-butílico del ácido 4-[5-morfolin-4-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico



Se agitó una mezcla del éster t-butílico del ácido 4-[5-(nonafluorobutano-1-sulfonilo)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (200 mg, 0,286 mmoles) producido en el Ejemplo (81c), morfolina (37,8 mg, 0,429 mmoles), t-butoxido de sodio (56,7 mg, 0,572 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (13,1 mg, 0,0143 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (11,5 mg, 0,0286 mmoles) y xileno (3 ml) durante 13 horas y 30 minutos a una temperatura externa de 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para eliminar materiales insolubles, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 103 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

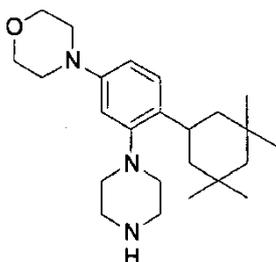
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,91 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,11-1,44 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 2,82 (brs, 4H), 3,10-3,12 (m, 4H), 3,45 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 3,83-3,85 (m, 4H), 6,62-6,68 (m, 2H), 7,12 (d, J= 8,0Hz, 1H).

No pudo identificarse el 4H del anillo de piperazina.

30 (81e)

4-[3-Piperazin-1-il-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina



Se agitó una mezcla del éster t-butílico del ácido 4-[5-morfolin-4-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (103 mg, 0,212 mmoles) producido en el Ejemplo (81d), ácido trifluoroacético (1 ml, 13,0 mmoles) y diclorometano (2 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera en ese orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 42 mg del compuesto del título como un aceite incoloro.

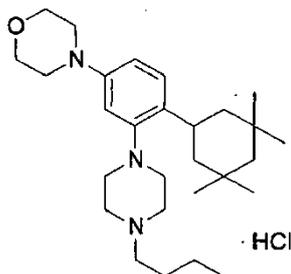
10 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,91 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,12-1,45 (m, 6H), 2,80-2,90 (m, 4H), 3,00-3,03 (m, 4H), 3,11-3,13 (m, 4H), 3,45 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 3,80-3,90 (m, 4H), 6,63 (dd, J= 8,4, 2,8Hz, 1H), 6,68 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,11 (d, J= 8,4Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

(81f)

15 Clorhidrato de 4-[3-(4-butilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina



A una mezcla de la 4-[3-piperazin-1-il-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina (14 mg, 0,0363 mmoles) producida en el Ejemplo (81e), butiraldehído (0,0097 ml, 0,109 mmoles) y tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (23 mg, 0,109 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno dando la fase orgánica separada. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 4-[3-(4-butilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

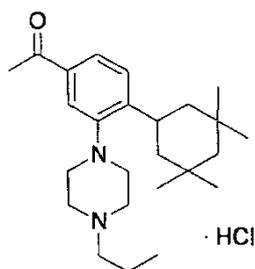
25 δ: 0,91 (s, 6H), 0,94 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,11 (s, 6H), 1,13-1,54 (m, 10H), 2,39 (t, J= 7,6Hz, 2H), 2,59 (brs, 4H), 2,92 (s, 4H), 3,10 (s, 4H), 3,43 (t, J= 12,4Hz, 1H), 3,84 (s, 4H), 6,63 (d, J= 8,0Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,10 (d, J= 8,0Hz, 1H).

Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. Se añadió éter dietílico-hexano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico-hexano sobrenadante y el sólido resultante se secó dando 17,2 mg del compuesto del título como un sólido rojo claro.

EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).

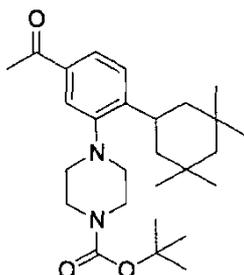
(Ejemplo 82)

Clorhidrato de 1-[3-(4-propilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona



(82a)

Éster t-butilico del ácido 4-[5-acetil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico



- 5 Se agitó una mezcla del éster t-butilico del ácido 4-[5-(nonafluorobutano-1-sulfonyloxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (267 mg, 0,382 mmoles) producido en el Ejemplo (81c), tributil(1-etoxivinil)estaño (0,16 ml, 0,458 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (41 mg, 0,0573 mmoles), cloruro de litio (48,6 mg, 1,15 mmoles) y dimetilformamida (3 ml) durante 6 horas y 10 minutos a una temperatura externa de 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadieron disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 163 mg del compuesto del título como un aceite incoloro.

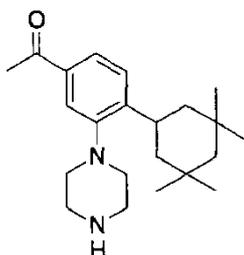
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

- 15 δ: 0,94 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,14-1,46 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,56 (s, 3H), 2,76-2,92 (m, 4H), 3,61 (tt, J= 12,4, 2,8Hz, 1H), 7,31 (d, J= 7,6Hz, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H).

No pudo identificarse el 4H del anillo de piperazina.

(82b)

1-[3-Piperazin-1-il-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona



- 20 Se agitó una mezcla del éster t-butilico del ácido 4-[5-acetil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (163 mg, 0,368 mmoles) producido en el Ejemplo (82a), éter dietílico (2 ml) y heptano (2 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (2 ml, 8 mmoles) a la misma, y la mezcla se agitó durante 18 horas y 30 minutos. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con éter dietílico. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera en ese orden. A continuación, la mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 58 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

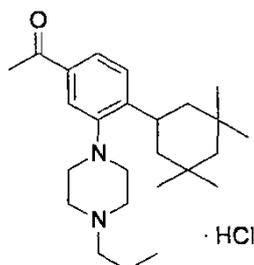
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ : 0,94 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 1,14-1,46 (m, 6H), 2,57 (s, 3H), 2,82-2,91 (m, 4H), 2,99-3,17 (m, 4H), 3,62 (tt, J= 12,4, 2,8Hz, 1H), 7,29 (d, J= 8,0Hz, 1H), 7,64 (dd, J= 8,0, 2,0Hz, 1H), 7,69 (d, J= 2,0Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

(82c)

5 Clorhidrato de 1-[3-(4-propilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona



A una mezcla de la 1-[3-piperazin-1-il-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona (19 mg, 0,0555 mmoles) producida en el Ejemplo (82b), propionaldehído (0,0119 ml, 0,166 mmoles) y tetrahidrofurano (0,3 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (35 mg, 0,166 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente.

10 Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con éter dietílico. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno dando la fase orgánica separada. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-[3-(4-propilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3)

15 δ : 0,90-0,97 (m, 9H), 1,13 (s, 6H), 1,14-1,45 (m, 8H), 2,34-2,40 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,60 (brs, 4H), 2,90-3,00 (m, 4H), 3,59 (tt, J= 12,4, 2,8Hz, 1H), 7,29 (d, J= 8,0Hz, 1H), 7,64 (dd, J= 8,0, 2,0Hz, 1H), 7,70 (d, J= 2,0Hz, 1H).

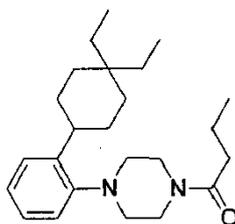
Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. Se añadió éter dietílico-heptano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico-heptano sobrenadante y se secó el sólido resultante, dando 15,5 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

20

EM m/e (ESI) 385 (MH^+).

(Ejemplo 83)

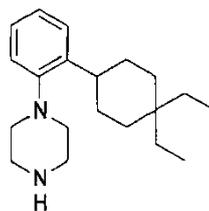
1-[4-[2-(4,4-Dietilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]butan-1-ona



25

(83a)

1-[2-(4,4-Dietilciclohexil)fenil]piperazina



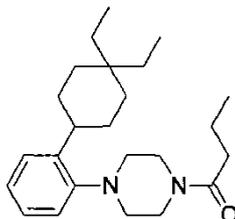
30 Se agitó una mezcla del éster t-butílico del ácido 4-[2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (1,12 g, 2,80 mmoles) producido en el Ejemplo (38b), ácido trifluoroacético (10 ml, 130 mmoles) y diclorometano (10 ml) durante 10 minutos a una temperatura externa de 0 °C, y la temperatura aumentó hasta temperatura ambiente, seguido de

agitación durante 30 minutos. A continuación se añadió gradualmente carbonato de potasio a la mezcla de reacción para basificar la mezcla. Entonces, se añadieron acetato de etilo y agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y entonces el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) dando 912 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM m/e (ESI) 301 (MH⁺).

(83b)

1-[4-[2-(4,4-Dietilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]butan-1-ona

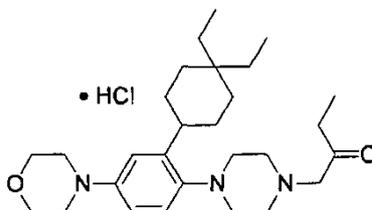


A una disolución de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]piperazina (30 mg, 0,10 mmoles) producida en el Ejemplo (83a) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió trietilamina (15 mg, 0,15 mmoles), seguido de agitación a una temperatura externa de 0 °C. Se añadió cloruro de butirilo (0,015 ml, 0,14 mmoles) a la mezcla de reacción mientras se agitaba, y la agitación continuó durante 9 horas y 30 minutos a una temperatura externa de 0 °C. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 27 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).

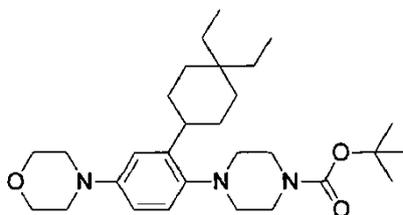
(Ejemplo 84)

Clorhidrato de 1-[4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-morfolin-4-il]fenil]piperazin-1-il]butan-2-ona



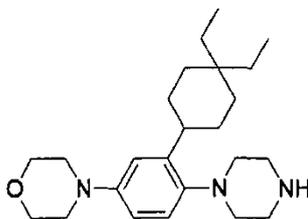
(84a)

Éster t-butílico del ácido 4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-morfolin-4-il]fenil]piperazin-1-carboxílico



A una disolución de éster t-butílico del ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (500 mg, 1,0 mmoles) producido en el Ejemplo (38c) en xileno (10 ml) se añadieron morfolina (245 mg, 2,82 mmoles), t-butóxido de sodio (450 mg, 4,68 mmoles), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (340 mg, 1,17 mmoles) y acetato de paladio (II) (105 mg, 0,47 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora a una temperatura externa de 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió al aire hasta temperatura ambiente y entonces se filtró a través de Celite. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado obtenido se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 573 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

(84b)

4-[3-(4,4-Dietilciclohexil)-4-piperazin-1-ilfenil]morfolina

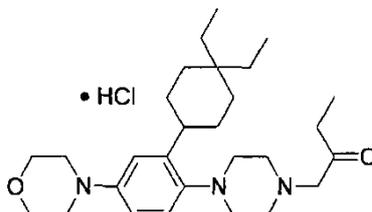
5 Se agitó una mezcla del éster t-butílico del ácido 4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-morfolin-4-il]fenil]piperazin-1-carboxílico (573 mg, 1,18 mmoles) producido en el Ejemplo (84a), ácido trifluoroacético (10 ml, 130 mmoles) y diclorometano (10 ml) durante 10 minutos a una temperatura externa de 0 °C, y entonces la agitación continuó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en agua con hielo, y se añadió carbonato de potasio a la misma para basificar la mezcla. Entonces, se añadieron acetato de etilo y agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y entonces el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 354 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

15 δ: 0,75-0,85 (m, 6H), 1,16-1,68 (m, 13H), 2,76-2,79 (m, 4H), 2,98-3,00(m, 4H), 3,11-3,13 (m, 4H), 3,85-3,87 (m, 4H), 6,70 (dd, J= 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J =2,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J= 8,8 Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

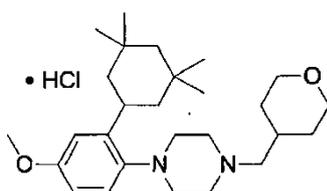
(84c)

Clorhidrato de 1-[4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-morfolin-4-ilfenil]piperazin-1-il]butan-2-ona

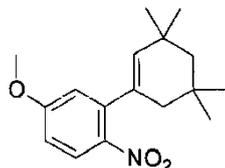
20 A una disolución de 4-[3-(4,4-dietilciclohexil)-4-piperazin-1-ilfenil]morfolina (20 mg, 0,052 mmoles) producida en el Ejemplo (84b) en dimetilformamida (1 ml) se añadieron carbonato de potasio (11 mg, 0,078 mmoles) y 1-bromo-2-butanona (9,4 mg, 0,063 mmoles), seguido de agitación durante 2 horas y 5 minutos a una temperatura externa de 80 °C. Después de enfriar al aire, se añadió agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y entonces se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-[4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-morfolin-4-ilfenil]piperazin-1-il]butan-2-ona. Este compuesto se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,020 ml, 0,080 mmoles). La disolución se concentró a presión reducida, y entonces se añadió hexano al residuo obtenido para producir un sólido. El sólido se trituró por sonicación y se eliminó la disolución de hexano sobrenadante. El residuo sólido obtenido se secó a presión reducida, dando 25 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM m/e (ESI) 493 (MH⁺).

(Ejemplo 85)

Clorhidrato de 1-[4-metoxi-2(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina

(85a)

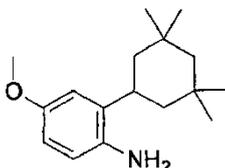
4-Metoxi-1-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)benceno

5 A una disolución de 3-yodo-4-nitroanisol (4,21 g, 15,1 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)[1,3,2]dioxaborolano (4,78 g, 18,1 mmoles) producido en el Ejemplo (4b), trifosfato de potasio (4,81 g, 22,7 mmoles) y agua (3 ml). A continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (870 mg, 0,755 mmoles) a la mezcla, mientras se agitaba a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó adicionalmente durante 13 horas a una temperatura externa de 70 °C. A la mezcla de reacción se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (870 mg, 0,755 mmoles) y agua (3 ml), seguido de agitación durante 26 horas a una temperatura externa de 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió, y entonces se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró dando un residuo, que se sometió a extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces el desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1,5 g del compuesto del título como un sólido amarillo.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

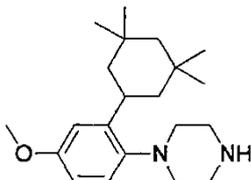
δ: 1,05 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,41 (s, 2H), 1,99 (d, J= 1,6Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,35 (m, 1H), 6,68 (d, J= 2,4Hz, 1H), 6,81 (dd, J= 9,2, 2,4Hz, 1H), 7,91 (d, J= 9,2Hz, 1H).

(85b)

20 4-Metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenilamina

Se agitó una mezcla del 4-metoxi-1-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)benceno (1,0 g, 3,46 mmoles) producido en el Ejemplo (85a), 10 % de paladio sobre carbono (500 mg, húmedo), metanol (8 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) durante la noche a temperatura ambiente y presión atmosférica bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite para eliminar el catalizador, y el filtrado se concentró. Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título como un aceite marrón. El producto en bruto se usó sin purificación para la siguiente reacción.

(85c)

1-[4-Metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

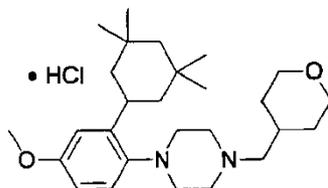
30 Se agitó una mezcla del producto en bruto de la 4-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenilamina producida en el Ejemplo (85b), clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (770 mg, 4,33 mmoles) y 1,2-diclorobenceno (10 ml) durante 2 horas a una temperatura externa de 220 °C. Durante la reacción, el exceso de gas cloruro de hidrógeno en el reactor se eliminó varias veces con gas nitrógeno. Entonces se añadió clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (180 mg, 1,01 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo las mismas condiciones. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la extracción se realizó con cloroformo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo, y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 660 mg del compuesto del título como un sólido marrón.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,92 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,15-1,34 (m, 4H), 1,42-1,45 (m, 2H), 2,78-2,81 (m, 4H), 2,99-3,02 (m, 4H), 3,63 (tt, J= 13, 2,8Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,69 (dd, J= 8,8, 2,8Hz, 1H), 6,77 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,07 (d, J= 8,8Hz, 1H).

(85d)

5 Clorhidrato de 1-[4-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina



10 A una disolución de la 1-[4-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (10 mg, 0,030 mmoles) producida en el Ejemplo (85c) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadieron tetrahidropiranil-4-carbaldehído (5,2 mg, 0,045 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (13 mg, 0,061 mmoles) y ácido acético (1,8 mg, 0,030 mmoles) en ese orden, seguido de agitación durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, y la fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-[4-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

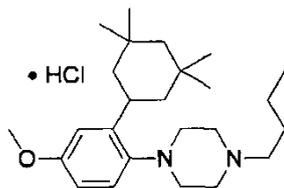
15 δ: 0,92 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,15-1,35 (m, 6H), 1,41-1,48 (m, 2H), 1,68-1,72 (m, 2H), 1,74-1,85 (m, 1H), 2,25 (d, J= 7,2Hz, 2H), 2,55 (brs, 4H), 2,84 (brs, 4H), 3,39 (ddd, J= 12, 12, 2,0Hz, 2H), 3,60 (tt, J= 12, 2,8Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,97 (ddd, J= 12, 2,4, 2,0Hz, 2H), 6,68 (dd, J= 8,8, 2,8Hz, 1H), 6,77 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,07 (d, J= 8,8Hz, 1H).

20 El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,010 ml, 0,040 mmoles). Se concentró la disolución y se añadió hexano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de hexano sobrenadante, y el sólido residuo se secó a presión reducida, dando 13,6 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM m/e (ESI) 429 (MH⁺).

(Ejemplo 86)

25 Clorhidrato de 1-butil-4-[4-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



30 A una disolución de 1-[4-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (10 mg, 0,030 mmoles) producida en el Ejemplo (85c) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadieron butiraldehído (3,3 mg, 0,045 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (13 mg, 0,061 mmoles) y ácido acético (1,8 mg, 0,030 mmoles) en ese orden, seguido de agitación durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, y la fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-butil-4-[4-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

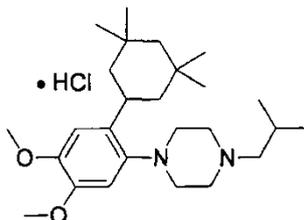
35 δ: 0,92 (s, 6H), 0,94 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,12 (s, 6H), 1,15-1,54 (m, 10H), 2,34-2,40 (m, 2H), 2,57 (br, 4H), 2,87 (br, 4H), 3,59 (tt, J= 12, 2,8Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 6,67 (dd, J= 8,8, 3,2Hz, 1H), 6,75 (d, J= 3,2Hz, 1H), 7,08 (d, J= 8,8Hz, 1H).

40 El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,010 ml, 0,040 mmoles). Se concentró la disolución y se añadió hexano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de hexano sobrenadante, y el sólido residuo se secó a presión reducida, dando 8,6 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM m/e (ESI) 387 (MH⁺).

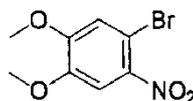
(Ejemplo 87)

Clorhidrato de 1-[4,5-dimetoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-isobutilpiperazina



5 (87a)

1-Bromo-4,5-dimetoxi-2-nitrobenzono



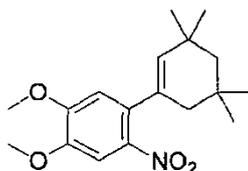
10 Se enfrió una mezcla de ácido nítrico concentrado (14 ml) y ácido acético (42 ml) a 10 °C mientras se agitaba, y entonces se añadió gradualmente 4-bromo-1,2-dimetoxibenceno (2 g, 9,21 mmoles) a la mezcla con agitación. La mezcla de reacción se calentó hasta 15 °C, y la agitación continuó durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agitó mientras que se añadía agua con hielo, y entonces se realizó la extracción con éter. La fase orgánica obtenida se neutralizó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de potasio, y entonces se lavó con agua. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, el desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se
15 recristalizó en etanol dando 2,09 g del compuesto del título como cristales amarillos claros.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 3,94 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,57 (s, 1H).

(87b)

4,5-Dimetoxi-1-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)benzono

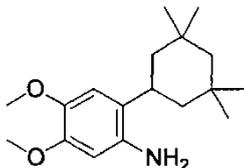


20 A una disolución del 1-bromo-4,5-dimetoxi-2-nitrobenzono (1,06 g, 4,04 mmoles) producido en el Ejemplo (87a) en 1,2-dimetoxietano (30 ml) se añadieron el 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)[1,3,2]dioxaborolano (1,28 g, 4,85 mmoles) producido en el Ejemplo (4b), trifosfato de potasio (1,29 g, 6,06 mmoles) y agua (1,5 ml). A continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (230 mg, 0,20 mmoles) a la mezcla mientras se agitaba a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó durante 13 horas a una temperatura externa de 70 °C, y la agitación continuó durante 3 horas a una temperatura externa de 100 °C. Se
25 añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (230 mg, 0,20 mmoles) y agua (2 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó adicionalmente durante 9 horas a una temperatura externa de 100 °C y entonces durante 11 horas a una temperatura externa de 70 °C. Después de enfriarse la mezcla de reacción, se añadió acetato de etilo y la mezcla se
30 filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica obtenida se lavó con salmuera. A continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el desecante se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1,1 g del compuesto del título como un aceite marrón.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

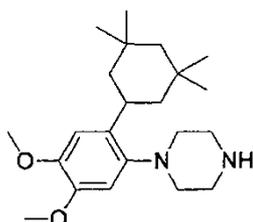
35 δ: 1,06 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,42 (s, 2H), 1,99 (d, J= 1,6Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,32 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H).

(87c)

4,5-Dimetoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenilamina

5 Se agitó una mezcla del 4,5-dimetoxi-1-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)benzeno (1,0 g, 3,13 mmoles) producido en el Ejemplo (87b), 10 % de paladio sobre carbono (500 mg, húmedo), metanol (8 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) durante 13 horas a temperatura ambiente y presión atmosférica bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite para eliminar el catalizador, y el filtrado se concentró. Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título como un aceite amarillo. El producto en bruto se usó sin purificación para la siguiente reacción.

(87d)

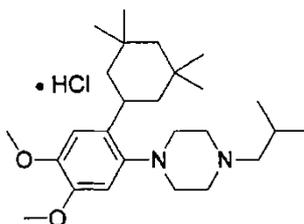
1-[4,5-Dimetoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

10 Se agitó una mezcla del producto en bruto de la 4,5-dimetoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenilamina producida en el Ejemplo (87c), clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (700 mg, 3,91 mmoles) y 1,2-diclorobenceno (10 ml) durante 2 horas a una temperatura externa de 220 °C. Durante la reacción, se insufló gas nitrógeno varias veces para eliminar el exceso de gas cloruro de hidrógeno del reactor. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la extracción se realizó con cloroformo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con cloroformo, y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 490 mg del compuesto del título como un aceite marrón.

20 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,93 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 1,15-1,43 (m, 6H), 2,80-2,83 (m, 4H), 3,00-3,03 (m, 4H), 3,63 (tt, J= 13, 2,8Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,73 (s, 1H).

(87e)

Clorhidrato de 1-[4,5-dimetoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-isobutilpiperazina

25 A una disolución de la 1-[4,5-dimetoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (10 mg, 0,028 mmoles) producida en el Ejemplo (87d) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadieron isobutiraldehído (3,0 mg, 0,042 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (12 mg, 0,057 mmoles) y ácido acético (1,7 mg, 0,028 mmoles) en ese orden, seguido de agitación durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, y se concentró la fase orgánica. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-[4,5-dimetoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-isobutilpiperazina.

30 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

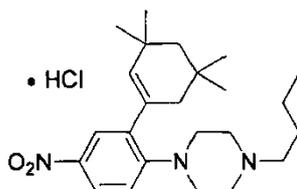
35 δ: 0,86-1,44 (m, 6H), 0,93 (s, 6H), 0,93 (d, J= 6,8Hz, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,82 (m, 1H), 2,15 (d, J= 7,6Hz, 2H), 2,55 (br, 4H), 2,87 (br, 4H), 3,61 (tt, J= 13, 2,8Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,76 (s, 1H).

El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,010 ml, 0,040 mmoles). Se concentró la disolución, y se añadió hexano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de hexano sobrenadante y el sólido residuo se secó a presión reducida, dando 10,3 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

5 EM m/e (ESI) 417 (MH⁺).

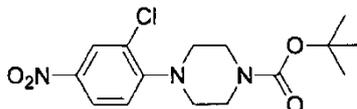
(Ejemplo 88)

Clorhidrato de 1-butil-4-[4-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina



(88a)

10 Éster t-butilico del ácido 4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxílico



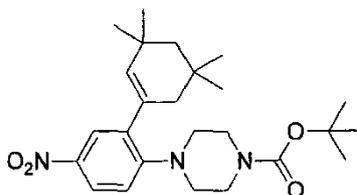
Se agitó una mezcla de 3-cloro-4-fluoronitrobenzato (5 g, 27,1 mmoles), éster t-butilico del ácido 1-piperazincarboxílico (5 g, 26,8 mmoles) y dimetilformamida (10 ml) durante 3 horas y 30 minutos a una temperatura externa de 130 °C. Después de añadir agua a la mezcla de reacción enfriada con aire, la extracción se realizó 3 veces con cloroformo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 5,93 g del compuesto del título como un sólido amarillo.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

20 δ: 1,49 (s, 9H), 3,15 (dd, J= 5,2, 4,8Hz, 4H), 3,63 (dd, J= 5,2, 4,8Hz, 4H), 7,04 (d, J= 8,8Hz, 1H), 8,11 (dd, J= 8,8, 2,8Hz, 1H), 8,27 (d, J= 2,8Hz, 1H).

(88b)

Éster t-butilico del ácido 4-[4-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-carboxílico



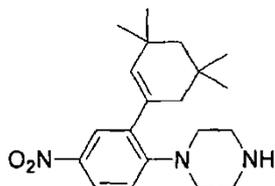
25 A una disolución del éster t-butilico del ácido 4-(2-cloro-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxílico (5,93 g, 17,3 mmoles) producido en el Ejemplo (88a) en 1,2-dimetoxietano (70 ml) se añadieron el 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)[1,3,2]dioxaborolano (5,5 g, 20,8 mmoles) producido en el Ejemplo (4b), trifosfato de potasio (5,51 g, 26 mmoles) y agua (3 ml). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,0 g, 0,865 mmoles) a la mezcla mientras se agitaba a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó durante 3 horas a una temperatura externa de 80 °C, y entonces durante 7 horas a una temperatura externa de 100 °C. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (830 mg, 0,718 mmoles) a la mezcla de reacción, y la agitación continuó durante 22 horas y 30 minutos. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, que entonces se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces el desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1,08 g del compuesto del título como un aceite naranja.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ : 1,03 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,42 (s, 2H), 1,49 (s, 9H), 2,11 (s, 2H), 3,07-3,10 (m, 4H), 3,53-3,56 (m, 4H), 5,67 (s, 1H), 6,94 (d, J= 8,8Hz, 1H), 7,93 (d, J= 2,8Hz, 1H), 8,06 (dd, J= 8,8, 2,8Hz, 1H).

(88c)

1-[4-Nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina

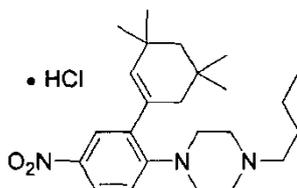


5

Se agitó una disolución del éster t-butílico del ácido 4-[4-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-carboxílico (300 mg, 0,676 mmoles) producido en el Ejemplo (88b) en diclorometano (3 ml) a una temperatura externa de 0 °C. Se añadió gradualmente gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml) a la misma durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante 90 minutos. Mientras que se enfriaba en un baño de hielo, disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla para basificar la mezcla. La extracción se realizó con acetato de etilo, y la fase orgánica separada se lavó con agua y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 180 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

15 (88d)

Clorhidrato de 1-butil-4-[4-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina



A una disolución de la 1-[4-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina (10 mg, 0,029 mmoles) producida en el Ejemplo (88c) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadieron butiraldehído (3,2 mg, 0,044 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (12 mg, 0,058 mmoles) y ácido acético (2 mg, 0,029 mmoles) en ese orden, seguido de agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, y la fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-butil-4-[4-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina.

25 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

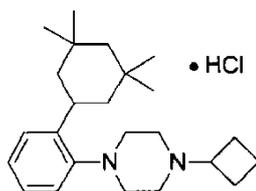
δ : 0,94 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,03 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,25 (m, 1H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,43-1,53 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 2,11 (d, J= 1,6Hz, 2H), 2,36-2,40 (m, 2H), 2,56 (br, 4H), 3,19 (br, 4H), 5,67 (t, J= 1,6Hz, 1H), 6,94 (d, J= 9,2Hz, 1H), 7,92 (d, J= 2,8Hz, 1H), 8,04 (dd, J= 9,2, 2,8Hz, 1H).

El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,010 ml, 0,040 mmoles). La disolución se concentró, y se añadió hexano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de hexano sobrenadante y el residuo se concentró dando 6,3 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM m/e (ESI) 400 (MH⁺).

(Ejemplo 89)

35 Clorhidrato de 1-ciclobutil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

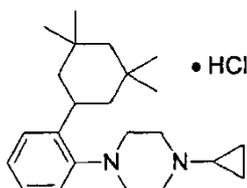


A una disolución de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (20 mg, 0,067 mmoles) producida en el Ejemplo (8b) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadieron ciclobutanona (7,0 mg, 0,1 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (28 mg, 0,13 mmoles) y ácido acético (4 mg, 0,067 mmoles) en ese orden, seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, y la fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-ciclobutil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina. El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,025 ml, 0,100 mmoles). Se concentró la disolución, y se añadió hexano al residuo obtenido para producir un sólido. El sólido se trituroó por sonicación y se eliminó la disolución de hexano sobrenadante. El sólido residuo se secó a presión reducida, dando 17,6 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).

(Ejemplo 90)

Clorhidrato de 1-ciclopropil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

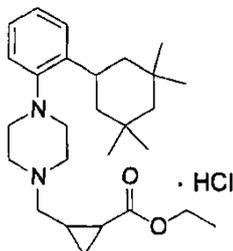


A una disolución de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (30 mg, 0,1 mmoles) producida en el Ejemplo (8b) en metanol (3 ml) se añadieron [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (105 mg, 0,6 mmoles), cianotrihidroborato de sodio (28,3 mg, 0,45 mmoles), ácido acético (60,1 mg, 1 mmol) y tamices moleculares 3A (50 mg) en ese orden, seguido de agitación durante 5 horas y 30 minutos a una temperatura externa de 80 °C. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, que se filtró a través de Celite, y se concentró el filtrado. A continuación se añadió agua al residuo, la extracción se realizó con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con disolución acuosa 2 N de hidróxido sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, el desecante se separó por filtración, y entonces se concentró el filtrado. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1-ciclopropil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina como un sólido blanco. El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,040 ml, 0,160 mmoles). Se concentró la disolución, y se añadió hexano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituroó por sonicación. Se eliminó la disolución de hexano sobrenadante y el residuo sólido resultante se secó a presión reducida, dando 37,7 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM m/e (ESI) 341 (MH⁺).

(Ejemplo 91)

Clorhidrato del éster etílico del ácido 2-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropanocarboxílico



Se usó la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (2,1 g, 7 mmoles) producida en el Ejemplo (8b) como material de partida. La reacción se realizó de un modo similar al Ejemplo (4g), usando éster etílico del ácido 2-formil-1-ciclopropanocarboxílico (mezcla de *cis/trans*, predominantemente *trans*) en lugar de butiraldehído, y se llevó a cabo tratamiento similar dando 2,4 g de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropanocarboxílico como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

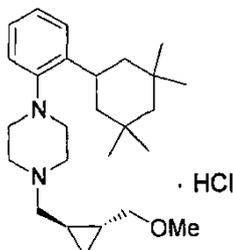
δ: 0,77-0,81 (m, 1H), 0,92 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,25-1,36 (m, 9H), 1,37-1,50 (m, 3H), 2,33-2,84 (m, 6H), 2,94 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,56(tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 4,10-4,19 (m, 2H), 7,04-7,18 (m, 3H), 7,22 (d, J= 7,6Hz, 1H).

Una porción de 48 mg de este compuesto se convirtió en un clorhidrato por un método similar a en el Ejemplo (4g) dando 52 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 427 (MH⁺).

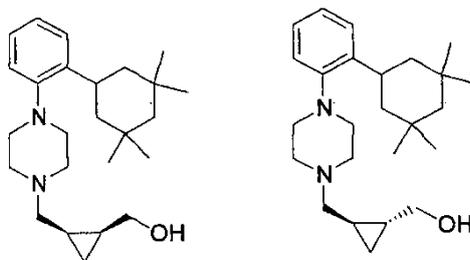
(Ejemplo 92)

5 Clorhidrato de *trans*-1-(2-metoximetilciclopropilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



(92a)

cis-(2-{4-[2-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropil)metanol y *trans*-(2-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropil)metanol



10 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (178 mg, 4,68 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A la suspensión se añadió una disolución del éster etílico del ácido 2-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropanocarboxílico (1 g, 2,34 mmoles) producido en el Ejemplo (91) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml), seguido de agitación durante 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió fluoruro de sodio (1 g) a la mezcla de reacción, y se añadió gradualmente agua (0,4 ml) mientras que se insuflaba nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora, los materiales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano). Este procedimiento dio 173 mg de *cis*-(2-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropil)metanol como cristales incoloros, y 596 mg de *trans*-(2-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropil)metanol como un aceite incoloro.

20 *cis*: RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,26 (q, J= 4,8Hz, 1H), 0,83-0,88 (m, 1H), 0,92 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,15-1,46 (m, 8H), 2,24 (dd, J= 13,2, 13,2Hz, 1H), 2,60 (br, 4H), 2,75 (dd, J= 13,2, 5,2Hz, 1H), 2,87-3,00 (m, 4H), 3,12 (dd, J= 13,2, 13,2Hz, 1H), 3,55 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 4,02 (dd, J= 13,2, 5,2Hz, 1H), 7,04-7,16 (m, 3H), 7,21 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H). No pudo identificarse el 1H del OH.

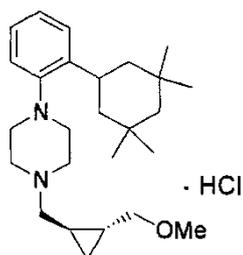
25 *trans*: RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,41-0,47 (m, 1H), 0,49-0,55 (m, 1H), 0,90 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,15-1,47 (m, 8H), 2,30 (dd, J= 12,8, 7,2Hz, 1H), 2,44 (dd, J= 12,8, 6,4Hz, 1H), 2,70 (br, 4H), 2,94 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,45-3,60 (m, 3H), 7,04-7,17 (m, 3H), 7,21 (dd, J= 7,2, 1,6Hz, 1H).

30 No pudo identificarse el 1H del OH.

(92b)

Clorhidrato de *trans*-1-(2-metoximetilciclopropilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



Se suspendió hidruro de sodio (60 %, aceitoso) (31 mg, 0,78 mmoles) en dimetilformamida (3 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A la suspensión se añadió una disolución del *trans*-
 5 (2-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropil)metanol (60 mg, 0,156 mmoles) producido en el Ejemplo (91a) en dimetilformamida (3 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos bajo las mismas condiciones. La mezcla de reacción se enfrió en agua con hielo, y entonces se añadió yodometano (0,015 ml, 0,241 mmoles). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y 30 minutos mientras que se aumentaba la temperatura hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura externa de 0 °C, y se
 10 añadió cuidadosamente agua mientras que se insuflaba nitrógeno. Entonces, se añadieron acetato de etilo y agua a la misma y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó dos veces con agua y entonces una vez con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 28 mg de *trans*-1-(2-metoximetilciclopropilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina como un aceite incoloro.

15 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

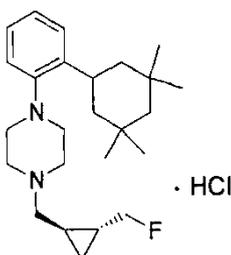
δ: 0,42-0,48 (m, 1H), 0,49-0,55 (m, 1H), 0,80-0,96 (m, 2H), 0,92 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,13-1,35 (m, 4H), 1,40-1,48 (m, 2H), 2,36 (dd, J= 12,8, 6,8Hz, 1H), 2,39 (dd, J= 12,8, 6,8Hz, 1H), 2,66 (br, 4H), 2,94 (t, J= 5,2Hz, 4H), 3,22 (dd, J= 10,0, 7,2Hz, 1H), 3,32 (dd, J= 10,0, 6,4Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,57 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 7,04-7,17 (m, 3H), 7,21 (dd, J= 7,2,1,2Hz, 1H).

20 Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. Se insufló nitrógeno a la disolución para eliminar el disolvente. Se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante y el residuo sólido resultante se secó insuflando nitrógeno, dando 13 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM m/e (ESI) 399 (MH⁺).

25 (Ejemplo 93)

Clorhidrato de *trans*-1-(2-fluorometilciclopropilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



A una disolución del *trans*-(2-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropil)metanol (60 mg, 0,156 mmoles) producido en el Ejemplo (92a) en diclorometano (5 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre
 30 (DAST) (0,052 ml, 0,394 mmoles), seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura externa de 0 °C, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se agitó. Entonces, se añadieron acetato de etilo y agua a la misma y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a
 35 presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 17 mg de *trans*-1-(2-fluorometilciclopropilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

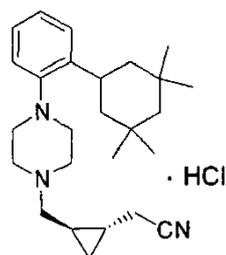
δ : 0,50-0,64 (m, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,93-1,03 (m, 1H), 1,05-1,47 (m, 13H), 2,32 (dd, J= 12,8, 6,8Hz, 1H), 2,45 (dd, J= 12,8, 6,0Hz, 1H), 2,69 (br, 4H), 2,94 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,56 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 4,21 (ddd, J= 48,8, 9,6, 7,2Hz, 1H), 4,34 (ddd, J= 48,8, 9,6, 7,2Hz, 1H), 7,04-7,17 (m, 3H), 7,21 (d, J= 7,2, 1H).

- 5 Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. Entonces se insufló nitrógeno a la disolución para eliminar el disolvente. Se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante, y el residuo sólido obtenido se secó insuflando nitrógeno, dando 16 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM m/e (ESI) 387 (MH⁺).

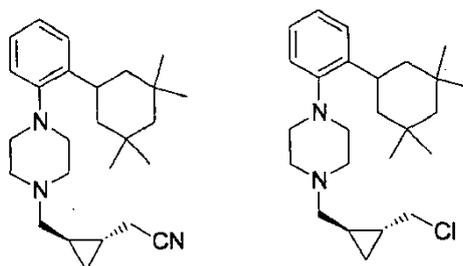
- 10 (Ejemplo 94)

Clorhidrato de *trans*-(2-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropil)acetonitrilo



(94a)

- 15 *trans*-(2-{4-[2-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropil)acetonitrilo y *trans*-1-(2-clorometilciclopropilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



- 20 Se agitó una disolución del *trans*-(2-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropil)metanol (60 mg, 0,156 mmoles) producido en el Ejemplo (92a) en diclorometano (5 ml) a una temperatura externa de 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron trietilamina (0,065 ml, 0,468 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,018 ml, 0,233 mmoles) en ese orden a la mezcla, seguido de agitación durante 30 minutos bajo las mismas condiciones. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, que entonces se lavó con acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió otra vez en sulfóxido de dimetilo (3 ml), y entonces se añadieron yoduro de tetrabutilamonio (12 mg, 0,032 mmoles) y cianuro de potasio (34 mg, 0,522 mmoles) a la misma y la mezcla se agitó durante 2 horas a una temperatura externa de 70 °C. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó dos veces con agua y entonces una vez con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 8 mg de *trans*-(2-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropil)acetonitrilo como un aceite incoloro, y 19 mg de *trans*-1-(2-clorometilciclopropilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina como un aceite incoloro.

trans-(2-{4-[2-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropil)acetonitrilo:

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

- 35 δ : 0,53-0,65 (m, 2H), 0,87-1,00 (m, 8H), 1,12 (s, 6H), 1,22-1,47 (m, 6H), 2,30-2,50 (m, 4H), 2,67 (br, 4H), 2,94 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,56 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 7,04-7,17 (m, 3H), 7,21 (dd, J= 7,2,1,6Hz, 1H).

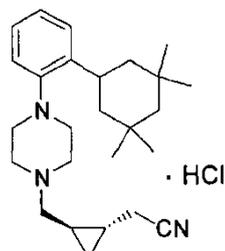
trans-1-(2-Clorometilciclopropilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina:

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ : 0,55-0,66 (m, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,94-1,11 (m, 2H), 1,12 (s, 6H), 1,13-1,46 (m, 6H), 2,33 (dd, J= 12,8, 6,8Hz, 1H), 2,45 (dd, J= 12,4, 6,4Hz, 1H), 2,68 (br, 4H), 2,94 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,47 (dd, J= 11,2, 7,6Hz, 1H), 3,50 (dd, J= 11,2, 7,6Hz, 1H), 3,56 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 7,04-7,17 (m, 3H), 7,21 (dd, J= 7,6, 1,2Hz, 1H).

(94b)

5 Clorhidrato de *trans*-(2-{4-[2-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropil)acetonitrilo

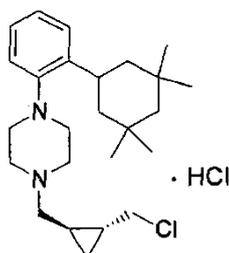


10 Al *trans*-(2-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropil)acetonitrilo (8 mg) producido en el Ejemplo (94a) disuelto en diclorometano se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. Entonces se insufló nitrógeno a la disolución para eliminar el disolvente. Se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante y el residuo sólido resultante se secó insuflando nitrógeno, dando 8 mg del compuesto del título como un sólido marrón claro.

EM m/e (ESI) 394 (MH⁺).

(Ejemplo 95)

15 Clorhidrato de *trans*-1-(2-clorometilciclopropilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

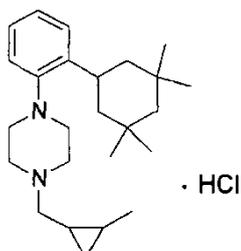


20 A la *trans*-1-(2-clorometilciclopropilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (19 mg) producida en el Ejemplo (94a) disuelta en diclorometano se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. Entonces se insufló nitrógeno a la disolución para eliminar el disolvente. Se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante y el residuo sólido obtenido se secó insuflando nitrógeno, dando 22 mg del compuesto del título como un sólido rojo claro.

EM m/e (ESI) 403 (MH⁺).

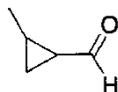
(Ejemplo 96)

25 Clorhidrato de 1-(2-metilciclopropilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



(96a)

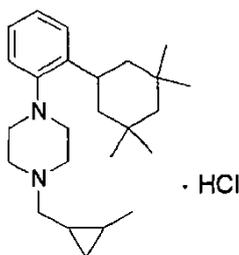
2-Metil-1-ciclopropanocarbaldéhidido



Se enfrió una disolución de cloruro de oxalilo (0,916 ml, 10,5 mmoles) en diclorometano anhidro (10 ml) a una temperatura interna de por debajo de -65 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota sulfóxido de dimetilo anhidro (1,49 ml, 21 mmoles) a la misma durante un periodo de 15 minutos. Después de calentar entonces la mezcla de reacción a -20 °C, se enfrió otra vez a por debajo de -65 °C. Se añadió gota a gota una disolución de 2-metilciclopropanometanol (258 mg, 3 mmoles) en diclorometano anhidro (5 ml) a la mezcla de reacción durante un periodo de 10 minutos. Después de agitar durante 30 minutos bajo las mismas condiciones, se añadió trietilamina (4,18 ml, 30 mmoles) a la mezcla, la temperatura aumentó gradualmente hasta temperatura ambiente. Se añadieron disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, éter dietílico y agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con éter dietílico. La fase orgánica separada se lavó dos veces con disolución acuosa saturada de ácido cítrico, y entonces con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera en ese orden, después de lo cual se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida dando 730 mg de un producto en bruto del compuesto del título como un aceite amarillo claro, como una mezcla de *cis/trans* en la posición del anillo de ciclopropano. Este producto se usó directamente sin purificación para la siguiente reacción.

(96b)

Clorhidrato de 1-(2-metilciclopropilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



A una mezcla de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (300 mg, 1 mmol) producida en el Ejemplo (8b), el producto en bruto de 2-metil-1-ciclopropanocarbaldéhid producido en el Ejemplo (96a) (365 mg) y tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (424 mg, 2 mmoles) y ácido acético (0,057 ml, 1 mmol) en ese orden, seguido de agitación durante 15 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo, disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano), dando 163 mg de 1-(2-metilciclopropilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina como un aceite incoloro, como una mezcla de *cis/trans* en la posición del anillo de ciclopropano.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

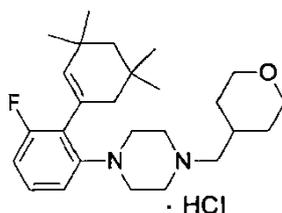
δ: 0,24-0,32 (m, 2H), 0,50-0,55 (m, 2H), 0,92 (s, 6H), 1,06 (d, J= 6,0Hz, 3H), 1,12 (s, 6H), 1,16-1,48 (m, 6H), 2,18 (dd, J= 12,4, 7,2Hz, 1H x 0,85), 2,33 (dd, J= 12,0, 6,4Hz, 1H x 0,15), 2,50 (dd, J= 12,4, 6,4Hz, 1H x 0,85), 2,56 (dd, J= 12,4, 6,4Hz, 1H x 0,15), 2,67 (br, 4H), 2,95 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,58 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 7,05-7,18 (m, 3H), 7,22 (dd, J= 7,2, 1,2Hz, 1H).

Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. Esta disolución se concentró a presión reducida, y se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, que se filtró. A continuación se secó a presión reducida, dando 156 mg del compuesto del título como un sólido blanco, como una mezcla de *cis/trans* en la posición del anillo de ciclopropano.

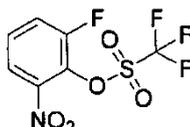
EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).

(Ejemplo 97)

Clorhidrato de 1-[3-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina



(97a)

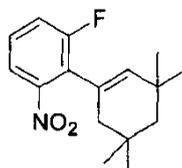
Éster 2-fluoro-6-nitrofenílico del ácido trifluorometanosulfónico

- 5 Se enfrío una mezcla de 2-fluoro-6-nitrofenol (5 g, 31,83 mmoles), trietilamina (22 ml, 157,84 mmoles) y diclorometano (100 ml) usando un baño de hielo-metanol bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (8 ml, 47,55 mmoles) durante un periodo de 20 minutos, seguido de agitación durante 50 minutos bajo las mismas condiciones. Se añadieron disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 8,02 g del compuesto del título como un aceite ocre.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

- 15 δ: 7,52-7,63 (m, 2H), 7,98 (dt, J= 8,0, 2,0Hz, 1H).

(97b)

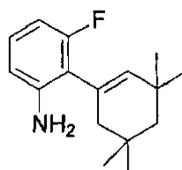
1-Fluoro-3-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)benzeno

- 20 A una mezcla del éster 2-fluoro-6-nitrofenílico del ácido trifluorometanosulfónico (2,89 g, 10 mmoles) producido en el Ejemplo (97a), 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)[1,3,2]dioxaborolano (3,17 g, 12 mmoles) producido en el Ejemplo (4b), tolueno (30 ml) y etanol (15 ml) se añadieron carbonato sódico (1,6 g, 15,1 mmoles), agua purificada (0,9 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,15 g, 1 mmol), seguido de agitación durante 2 horas a una temperatura externa de 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 2,25 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

- 30 δ: 1,04 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,42 (s, 2H), 2,07 (s, 2H), 5,34 (t, J= 2,0Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,33 (ddd, J= 8,0, 8,0, 5,2Hz, 1H), 7,54 (ddd, J= 8,0, 2,0, 1,2Hz, 1H).

(97c)

3-Fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenilamina

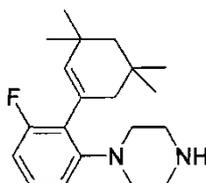
- 5 A una disolución del 1-fluoro-3-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)benzeno (2,25 g, 8,11 mmoles) producido en el Ejemplo (97b) en etanol (45 ml) se añadieron cloruro de amonio (150 mg, 2,8 mmoles), agua (15 ml) y polvo de hierro (1,6 g, 28,65 mmoles), seguido de agitación durante 2 horas a una temperatura externa de 90 °C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo obtenido y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 632 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

- 10 δ: 1,06 (s, 6H), 1,09 (s, 6H), 1,44 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 3,86 (brs, 2H), 5,51 (t, J= 1,6Hz, 1H), 6,43 (ddd, J= 8,4, 8,0, 1,2Hz, 1H), 6,46 (ddd, J= 8,0, 1,2, 0,8Hz, 1H), 6,96 (ddd, J= 8,4, 8,0, 6,4Hz, 1H).

(97d)

1-[3-Fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina



- 15 A una disolución de la 3-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenilamina (623 mg, 2,52 mmoles) producida en el Ejemplo (97c) en 1,2-diclorobenceno (7 ml) se añadió clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (560 mg, 3,14 mmoles), seguido de reflujo durante 5 horas a una temperatura externa de 200 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Durante la reacción, se hizo circular una corriente de nitrógeno en el reactor varias veces para eliminar el gas cloruro de hidrógeno. Después de enfriarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo, tetrahidrofurano, metanol, disolución acuosa saturada de carbonato sódico y agua para el reparto entre aceite y agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo, y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 214 mg del compuesto del título como un aceite marrón claro.

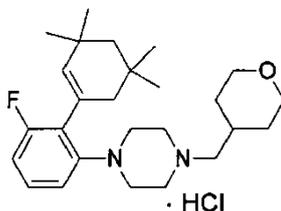
- 25 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 1,05 (s, 6H), 1,08 (s, 6H), 1,42 (s, 2H), 2,06 (s, 2H), 2,95 (brs, 8H), 5,43 (s, 1H), 6,74 (ddd, J= 8,4, 8,0, 0,8Hz, 1H), 6,79 (d, J= 8,4Hz, 1H), 7,12 (ddd, J= 8,0, 8,0, 6,4Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

(97e)

- 30 Clorhidrato de 1-[3-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-piperazina



- 35 A una mezcla de la 1-[3-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina (115 mg, 0,363 mmoles) producida en el Ejemplo (97d), tetrahidropiran-4-carbaldehído (62 mg, 0,543 mmoles) y tetrahidrofurano (7 ml) se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (154 mg, 0,726 mmoles) y ácido acético (0,021 ml, 0,363 mmoles) en ese orden, seguido de agitación durante 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo, disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 108 mg de 1-[3-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

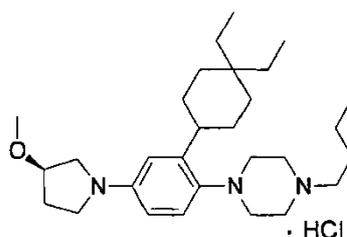
δ : 1,06 (s, 6H), 1,08 (s, 6H), 1,23-1,28 (m, 2H), 1,65-1,83 (m, 3H), 1,42 (s, 2H), 2,06 (s, 2H), 2,21 (d, J= 7,2Hz, 2H), 2,48 (brs, 4H), 2,99 (brs, 4H), 3,38 (td, J= 12, 2,4Hz, 2H), 3,94-4,00 (m, 2H), 5,42 (s, 1H), 6,72 (ddd, J= 8,0, 8,0, 0,8Hz, 1H), 6,77 (d, J= 8,0Hz, 1H), 7,10 (ddd, J= 8,0, 8,0, 6,4Hz, 1H).

5 Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. Se concentró la disolución, y se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido que entonces se filtró. El sólido se secó a presión reducida, dando 97 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM m/e (ESI) 415 (MH⁺).

(Ejemplo 98)

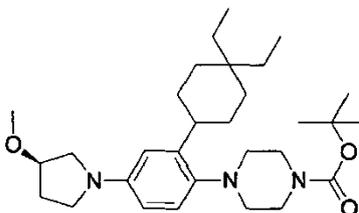
Clorhidrato de (R)-1-butil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)fenil]piperazina



10

(98a)

Éster t-butílico del ácido (R)-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)fenil]piperazin-1-carboxílico



15

20

Se agitó una mezcla del éster t-butílico del ácido 4-[4-bromo-2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (454 mg, 0,947 mmoles) producido en el Ejemplo (38c), tolueno (10 ml), clorhidrato de (R)-3-metoxipirrolidina (196 mg, 1,42 mmoles), t-butóxido de sodio (380 mg, 3,95 mmoles), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (84 mg, 0,29 mmoles) y acetato de paladio (II) (32 mg, 0,14 mmoles) durante 5 horas a una temperatura externa de 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Los materiales insolubles de la mezcla de reacción se separaron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener 193 mg del compuesto del título como un sólido marrón claro.

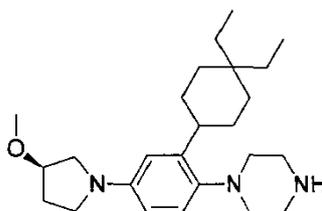
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ : 0,82 (t, J= 7,6Hz, 6H), 1,16-1,29 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,48-1,68 (m, 8H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,74 (brs, 4H), 2,93-3,03 (m, 1H), 3,13 (br, 4H), 3,28-3,51 (m, 7H), 4,05-4,11 (m, 1H), 6,38 (dd, J= 8,8, 2,8Hz, 1H), 6,43 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,01 (d, J= 8,8Hz, 1H).

25

(98b)

(R)-1-[2-(4,4-Dietilciclohexil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)fenil]piperazina



30

Se agitó una mezcla del éster t-butílico del ácido (R)-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)fenil]piperazin-1-carboxílico (193 mg, 0,386 mmoles) producido en el Ejemplo (98a), ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmoles) y diclorometano (3 ml) durante 14 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa 5 N de hidróxido sódico a la mezcla de reacción enfriada en un baño de agua con hielo para basificar la mezcla. Entonces, se añadieron acetato de etilo y agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el

filtrado se concentró a presión reducida, dando 160 mg de un producto en bruto del compuesto del título como un aceite marrón claro.

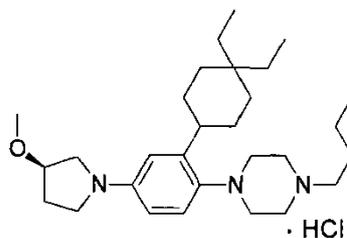
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

5 δ: 0,80 (t, J= 7,6Hz, 6H), 1,15-1,30 (m, 4H), 1,42-1,66 (m, 8H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,79 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,02 (t, J= 4,8Hz, 4H), 2,92-3,00 (m, 1H), 3,28-3,51 (m, 7H), 4,05-4,11 (m, 1H), 6,39 (dd, J= 8,4, 2,8Hz, 1H), 6,43 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,07 (d, J= 8,4Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

(98c)

Clorhidrato de (R)-1-butil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)fenil]piperazina



10

A una mezcla del producto en bruto de la (R)-1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)fenil]piperazina producida en el Ejemplo (98b) (160 mg), butiraldehído (0,052 ml, 0,584 mmoles) y tetrahidrofurano (7 ml) se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (164 mg, 0,774 mmoles) y ácido acético (0,022 ml, 0,384 mmoles) en ese orden, seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 170 mg de (R)-1-butil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)fenil]piperazina como un aceite marrón claro.

15

20 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,80 (t, J= 7,6Hz, 6H), 0,94 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,15-1,40 (m, 6H), 1,45-1,70 (m, 10H), 2,06-2,14 (m, 2H), 2,36-2,43 (m, 2H), 2,57 (br, 4H), 2,84 (brs, 4H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,27-3,50 (m, 7H), 4,05-4,10 (m, 1H), 6,37 (dd, J= 8,8, 2,8Hz, 1H), 6,42 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,08 (d, J= 8,8Hz, 1H).

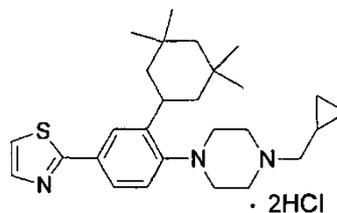
25

Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. Se concentró la disolución y se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante, y el sólido residuo se secó a presión reducida, dando 161 mg del compuesto del título como un sólido gris claro.

EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).

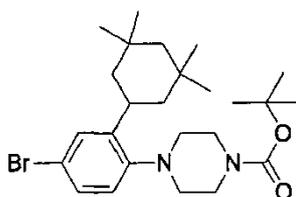
(Ejemplo 99)

30 Diclorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-4-tiazol-2-ilfenil]piperazina



(99a)

Éster t-butílico del ácido 4-[4-bromo-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico



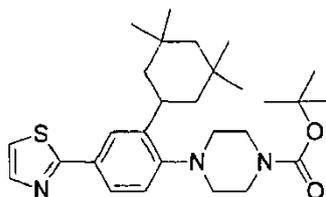
A una mezcla del éster t-butílico del ácido 4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (2,93 g, 7,31 mmoles) producido en el Ejemplo (8a), acetato sódico (6 g, 73,14 mmoles) y metanol (50 ml) se añadió bromo (0,37 ml, 7,22 mmoles), seguido de agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 2,67 g del compuesto del título como cristales incoloros.

10 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,93 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,12-1,45 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,79 (brs, 4H), 3,48 (br, 4H), 3,54 (tt, J= 12,4, 2,8Hz, 1H), 6,93 (d, J= 8,4Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 8,4, 2,4Hz, 1H), 7,32 (d, J= 2,4Hz, 1H).

(99b)

Éster t-butílico del ácido 4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-4-tiazol-2-ilfenil]piperazin-1-carboxílico



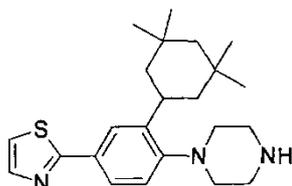
15 A una mezcla del éster t-butílico del ácido 4-[4-bromo-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (150 mg, 0,313 mmoles) producido en el Ejemplo (99a), 2-(tributilestaño)tiazol (0,16 ml), fluoruro de cesio (107 mg, 0,704 mmoles) y dioxano (8 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (40 mg, 0,035 mmoles), seguido de agitación durante 3 horas a una temperatura externa de 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 115 mg del compuesto del título como cristales amarillos claros.

20 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

25 δ: 0,94 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,15-1,46 (m, 6H), 1,50 (s, 9H), 2,87 (brs, 4H), 3,56 (tt, J= 12,4, 3,2Hz, 1H), 3,59 (br, 4H), 7,09 (d, J= 8,4Hz, 1H), 7,28 (d, J= 3,2Hz, 1H), 7,69 (dd, J= 8,4, 2,4Hz, 1H), 7,84 (d, J= 3,2Hz, 1H), 7,88 (d, J= 2,4Hz, 1H).

(99c)

1-[2-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexil)-4-tiazol-2-ilfenil]piperazina



30 Se agitó una mezcla del éster t-butílico del ácido 4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-4-tiazol-2-ilfenil]piperazin-1-carboxílico (113 mg, 0,234 mmoles) producido en el Ejemplo (99b), ácido trifluoroacético (0,3 ml, 3,89 mmoles) y diclorometano (2 ml) durante 1 hora y 50 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, y entonces se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido sódico a la misma para basificar la mezcla. A continuación se añadieron acetato de etilo y agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida dando 91 mg de un producto en bruto del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

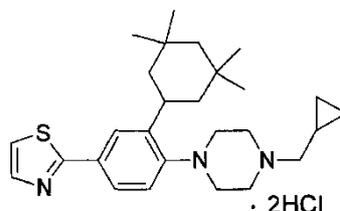
35

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,94 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 1,16-1,50 (m, 6H), 2,90 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,05 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,56(tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 7,10 (d, J= 8,4Hz, 1H), 7,26 (d, J= 3,2Hz, 1H), 7,68 (dd, J= 8,4, 2,4Hz, 1H), 7,82 (d, J= 3,2Hz, 1H), 7,86 (d, J= 2,4Hz, 1H). No pudo identificarse el 1H del NH.

5 (99d)

Diclorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-4-tiazol-2-ilfenil]piperazina

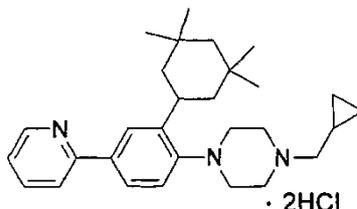


10 A una mezcla de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-4-tiazol-2-ilfenil]piperazina (15 mg, 0,039 mmoles) producida en el Ejemplo (99c), ciclopropanocarbaldéhidó (0,006 ml, 0,080 mmoles) y tetrahidrofurano (2 ml) se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (21 mg, 0,099 mmoles) y ácido acético (0,003 ml, 0,052 mmoles) en ese orden, seguido de agitación durante 1 hora y 40 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo, disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se concentró insuflando nitrógeno. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-4-tiazol-2-ilfenil]piperazina. Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. La disolución se concentró insuflando nitrógeno, y entonces se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante, y el residuo sólido obtenido se secó insuflando nitrógeno, dando 16 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

20 EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).

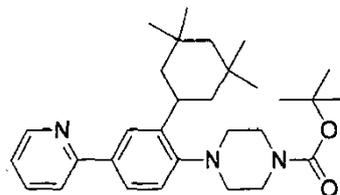
(Ejemplo 100)

Diclorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-piridin-2-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



(100a)

25 Éster t-butilico del ácido 4-[4-piridin-2-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico



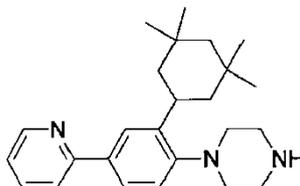
30 A una mezcla del éster t-butilico del ácido 4-[4-bromo-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (100 mg, 0,209 mmoles) producido en el Ejemplo (99a), 2-(tributilestaño)piridina (0,08 ml, 0,25 mmoles), fluoruro de cesio (68 mg, 0,448 mmoles) y dioxano (15 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (25 mg, 0,022 mmoles), seguido de agitación durante 3 horas a una temperatura externa de 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 43 mg del compuesto del título como cristales amarillos claros.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ : 0,94 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 1,16-1,49 (m, 6H), 1,50 (s, 9H), 2,88 (brs, 4H), 3,59 (br, 4H), 3,61 (tt, J= 12,8, 3,2Hz, 1H), 7,15 (d, J= 8,4Hz, 1H), 7,19 (ddd, J= 7,2, 4,8, 2,0Hz, 1H), 7,68-7,76 (m, 3H), 7,89 (d, J= 2,4Hz, 1H), 8,68 (ddd, J= 4,8, 1,6, 0,8Hz, 1H).

(100b)

5 1-[4-Piridin-2-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



10 Se agitó una mezcla del éster t-butílico del ácido 4-[4-piridin-2-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico (42 mg, 0,088 mmoles) producido en el Ejemplo (100a), ácido trifluoroacético (0,1 ml, 1,30 mmoles) y diclorometano (1 ml) durante 17 horas y 50 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, y entonces se añadió una disolución acuosa 5 N de hidróxido sódico para basificar la mezcla. Entonces, se añadieron acetato de etilo y agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida dando 30 mg de un producto en bruto del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

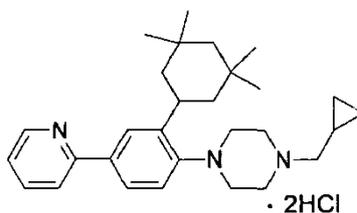
15 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3)

δ : 0,94 (s, 6H), 1,14 (s, 6H), 1,17-1,52 (m, 6H), 2,90 (t, J= 4,4Hz, 4H), 3,05 (t, J= 4,8Hz, 4H), 3,61 (tt, J= 12,8, 3,2Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,66-7,75 (m, 3H), 7,87 (d, J= 2,0Hz, 1H), 8,66 (ddd, J= 5,2, 1,6, 0,8Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

(100c)

20 Diclorhidrato de 1-Ciclopropilmetil-4-[4-piridin-2-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

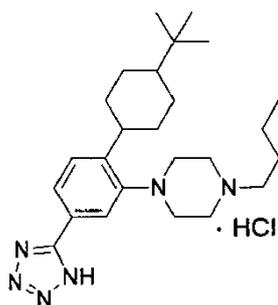


25 A una mezcla de la 1-[4-piridin-2-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (10 mg, 0,026 mmoles) producida en el Ejemplo (100b), ciclopropanocarbaldehído (0,004 ml, 0,054 mmoles) y tetrahydrofurano (2 ml) se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (14 mg, 0,066 mmoles) y ácido acético (0,002 ml, 0,035 mmoles) en ese orden, seguido de agitación durante 40 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo, hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se concentró insuflando nitrógeno. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 1-ciclopropilmetil-4-[4-piridin-2-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina. Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. La disolución se concentró insuflando gas nitrógeno, y se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido. Después de triturar el sólido por sonicación, se eliminó la disolución de éter dietílico sobrenadante. El sólido residuo se secó insuflando nitrógeno, dando 3 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

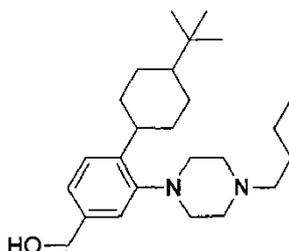
EM m/e (ESI) 432 (MH^+).

35 (Ejemplo 101)

Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piperazina



(101a)

[4-(4-t-Butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]metanol

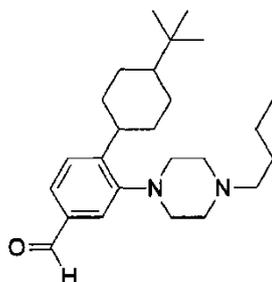
- 5 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (29 mg, 0,764 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml). A la suspensión se añadió una disolución de éster metílico del ácido 4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzoico (308 mg, 0,743 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación durante 55 minutos. Se añadió fluoruro de sodio (262 mg) a la mezcla de reacción, y se añadió gradualmente agua (0,11 ml) mientras que se insuflaba nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora y 35 minutos,
- 10 los materiales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se añadió sulfato de sodio anhidro para secar. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida dando 295 mg de un producto en bruto del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

- 15 δ: 0,88 (s, 9H x 0,6), 0,90 (s, 9H x 0,4), 0,94 (t, J= 7,2Hz, 3H x 0,6), 0,95 (t, J= 7,2Hz, 3H x 0,4), 1,08-1,98 (m, 13H), 2,38-2,44 (m, 2H), 2,59 (brs, 4H), 2,89 (t, J= 4,8Hz, 4H x 0,6), 2,90 (t, J= 4,8Hz, 4H x 0,4), 2,97 (tt, J= 12,4, 2,4Hz, 1H x 0,4), 3,37 (tt, J= 5,2, 5,2Hz, 1H x 0,6), 4,63 (s, 2H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,11 (d, J= 1,6Hz, 1H x 0,4), 7,17 (d, J= 1,6Hz, 1H x 0,6), 7,20 (d, J= 8,0Hz, 1H x 0,4), 7,40 (d, J= 8,0Hz, 1H x 0,6).

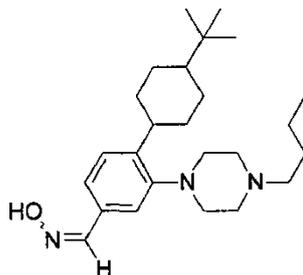
No pudo identificarse el 1H del OH.

20 (101b)

4-(4-t-Butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzaldehído

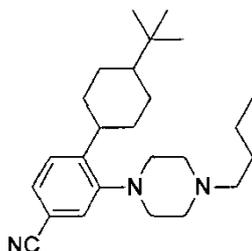
- 25 Se sometió a reflujo una mezcla del producto en bruto de [4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]metanol producida en el Ejemplo (101a) (294 mg), óxido de manganeso (IV) (1,3 g, 14,95 mmoles) y cloroformo (15 ml) durante 40 minutos. La mezcla de reacción se filtró y los materiales insolubles se separaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida dando 249 mg de un producto en bruto del compuesto del título como un aceite ocre. Este producto se usó directamente sin purificación para la siguiente reacción.

(101c)

4-(4-t-Butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzaldehído-oxima

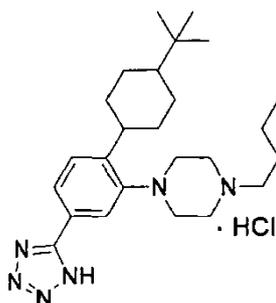
5 A una mezcla del producto en bruto del 4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzaldehído producido en el Ejemplo (101b) (247 mg), cloruro de hidroxilamonio (134 mg, 1,93 mmoles) y etanol (10 ml) se añadieron acetato sódico (193 mg, 2,35 mmoles) y agua (1,5 ml), seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y entonces se añadieron acetato de etilo y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida dando 271 mg de un producto en bruto del compuesto del título como un sólido amarillo claro. Este producto se usó directamente sin purificación para la siguiente reacción.

(101d)

4-(4-t-Butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzonitrilo

15 Se sometió a reflujo una mezcla del producto en bruto de la 4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzaldehído-oxima producida en el Ejemplo (101c) (269 mg), cloruro de bencenosulfonilo (0,11 ml, 0,862 mmoles), piridina (0,11 ml, 1,36 mmoles) y tetrahidrofurano (15 ml) durante 4 horas y 30 minutos. Después de separar luego por destilación el tetrahidrofurano parcialmente en la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió cloroformo y la mezcla se sometió adicionalmente a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se vertió en agua con hielo, y entonces se añadieron acetato de etilo y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó dos veces con cloruro de amonio acuoso saturado y una vez con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano, seguido de acetato de etilo/metanol), dando 192 mg del compuesto del título como un aceite ocre.

25 (101e)

Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-5-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piperazina

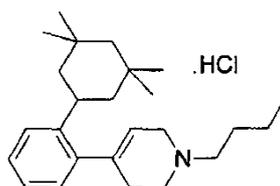
30 Se agitó una mezcla de 4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzonitrilo (146 mg, 0,383 mmoles) producido en el Ejemplo (101d), azida de trimetilestaño (160 mg, 0,777 mmoles) y tolueno (10 ml) durante 14 horas y 20 minutos a una temperatura externa de aproximadamente 130 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y entonces se añadieron metanol (6 ml) y ácido clorhídrico 1 N (6 ml) al residuo y la mezcla se agitó

durante 2 horas y 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, y entonces se añadió disolución acuosa 2 N de hidróxido sódico para basificar la mezcla, después de lo cual la mezcla se neutralizó otra vez con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se añadieron acetato de etilo, tetrahidrofurano y agua a la misma y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida, y se añadió éter dietílico al residuo obtenido para la cristalización. Los cristales se filtraron y se secaron a presión reducida, dando 133 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

10 EM m/e (ESI) 425 (MH⁺).

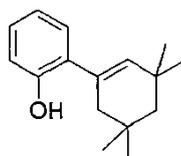
(Ejemplo 102)

Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina



(102a)

15 2-(3,3,5,5-Tetrametilciclohex-1-enil)fenol



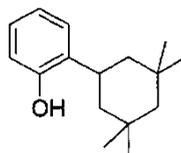
A una mezcla de 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenol (3,5 g, 15,9 mmoles), éster 3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico (5 g, 17,4 mmoles) producido en el Ejemplo (4a) y 1,2-dimetoxietano (20 ml) se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,92 g, 0,79 mmoles) y disolución acuosa 2 N de carbonato sódico (23,9 ml, 47,7 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora a una temperatura externa de 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces el disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 3,7 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

25 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 1,06 (s, 6H), 1,11(s, 6H), 1,45 (s, 2H), 2,04 (d, J= 1,6Hz, 2H), 5,59 (s, 1H), 5,61 (t, J= 1,6Hz, 1H), 6,87 (td, J= 7,6, 1,2Hz, 1H), 6,90 (dd, J= 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,03 (dd, J= 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,12 (td, J= 7,6, 1,2Hz, 1H).

(102b)

2-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexil)fenol

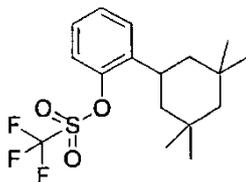


30 A una disolución del 2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenol (1,7 g, 7,4 mmoles) producido en el Ejemplo (102a) en metanol (30 ml) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (0,5 g, húmedo), seguido de agitación durante 27 horas a temperatura ambiente y presión atmosférica bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida dando 1,7 g de un producto en bruto del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

35 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,94 (s,6H), 1,12 (s, 6H), 1,14-1,35 (m, 6H), 3,22 (tt, J=12,8, 2,8Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 6,74 (dd, J=7,6, 1,2Hz, 1H), 6,89 (td, J=7,6, 1,2Hz, 1H), 7,05 (td, J=7,6, 1,2Hz, 1H), 7,17 (dd, J=7,6, 1,2Hz, 1H).

(102c)

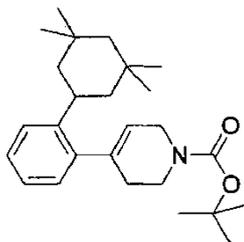
Éster 2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenílico del ácido trifluorometanosulfónico

5 A una disolución del 2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenol (530 mg, 2,28 mmoles) producido en el Ejemplo (102b) en diclorometano (20 ml) se añadieron trietilamina (1,3 ml, 4,09 mmoles) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,56 ml, 3,33 mmoles) en ese orden mientras que se enfriaba en un baño de hielo, seguido de agitación durante 14 horas mientras que se calentaba hasta temperatura ambiente. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 0,83 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,94 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,14-1,38 (m, 6H), 3,31 (tt, J=12,8, 2,8Hz, 1H), 7,22-7,42 (m, 4H).

(102d)

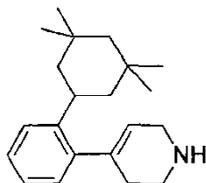
Éster t-butílico del ácido 4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

15 A una mezcla del éster 2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (830 mg, 2,55 mmoles) producido en el Ejemplo (102c), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico éster t-butílico del ácido (631 mg, 2,04 mmoles) (Paul R. Eastwood, Tetrahedron Lett., 2000, 41, 3705) y 1,2-dimetoxietano (20 ml) se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (147 mg, 0,13 mmoles) y disolución acuosa 2 N de carbonato sódico (3,8 ml, 7,6 mmoles), seguido de agitación durante 8 horas a una temperatura externa de 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 570 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

25 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 1,03 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,16-1,48(m, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,32 (bs, 2H), 3,22 (tt, J=12,8, 2,8Hz, 1H), 3,64 (bs, 2H), 4,02 (bs, 2H), 5,52 (bs, 1H), 6,74 (dd, J=7,6, 1,2Hz, 1H), 6,89 (td, J=7,6, 1,2Hz, 1H), 7,05 (td, J=7,6, 1,2Hz, 1H), 7,17 (dd, J=7,6, 1,2Hz, 1H).

(102e)

30 4-[2-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

35 A una disolución del éster t-butílico del ácido 4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (570 mg, 1,43 mmoles) producido en el Ejemplo (102d) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml), seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo

obtenido, y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 430 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3)

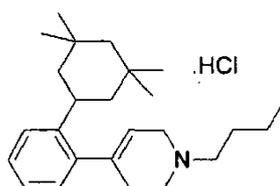
- 5 δ : 0,92 (s, 6H), 1,05 (s, 6H), 1,10-1,52 (m, 6H), 2,35 (bs, 2H), 3,07 (tt, $J=12,8, 2,8\text{Hz}$, 1H), 3,21 (t, $J=5,6\text{Hz}$, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 5,56-5,61 (m, 1H), 7,00 (dd, $J=7,6, 1,2\text{Hz}$, 1H), 7,12 (td, 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,36 (td, $J=7,6, 1,2\text{Hz}$, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

EM m/e (ESI) 298 (MH^+).

- 10 (102f)

Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina



- 15 A una disolución de la 4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (130 mg, 0,44 mmoles) producida en el Ejemplo (102e) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadieron butiraldehído (37,8 mg, 0,52 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (139 mg, 0,66 mmoles) y ácido acético (52,5 mg, 0,87 mmoles), seguido de agitación durante 13 horas a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 70 mg de 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina como un aceite amarillo claro.

20 RMN ^1H (400MHz, CDCl_3)

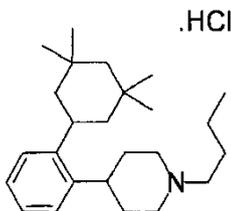
δ : 0,91 (s, 6H), 0,94 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,05 (s, 6H), 1,12-1,46 (m, 10H), 2,33-2,40 (m, 2H), 2,46 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 2,69 (t, $J=5,6\text{Hz}$, 2H), 3,06-3,12 (m, 3H), 5,49-5,54 (m, 1H), 7,17-7,32 (m, 4H).

- 25 El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo, y entonces se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió hexano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. El sólido se filtró y se secó a presión reducida, dando 68 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM m/e (ESI) 354 (MH^+).

- 30 (Ejemplo 103)

Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina



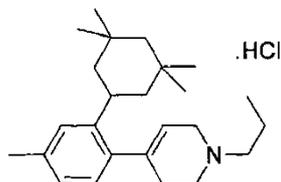
- 35 A una disolución del clorhidrato de 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (48 mg, 0,12 mmoles) producido en el Ejemplo (102f) en metanol (3 ml) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (100 mg, húmedo), seguido de agitación durante 4 horas a temperatura ambiente y presión atmosférica bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron éter y hexano al residuo obtenido para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. El sólido se filtró y se secó a presión reducida, dando 9 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

RMN ^1H (400MHz, CD_3OD)

δ : 0,97 (s, 6H), 1,03 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,19 (s, 6H), 1,30-1,52(m, 8H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,96-2,17 (m, 4H), 3,02-3,30 (m, 6H), 3,68-3,77 (m, 2H), 7,14-7,30 (m,4H). EM m/e (ESI) 356 (MH⁺).

(Ejemplo 104)

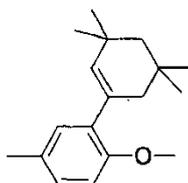
Clorhidrato de 4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina



5

(104a)

1-Metoxi-4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)benceno



10 A una mezcla del ácido 2-metoxi-5-metilfenilborónico (1 g, 6,02 mmoles), éster 3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico (1,9 g, 6,62 mmoles) producido en el Ejemplo (4a) y 1,2-dimetoxietano (30 ml) se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,35 g, 0,30 mmoles) y disolución acuosa 2 N de carbonato sódico (9,0 ml, 18,0 mmoles), seguido de agitación durante 3 horas a una temperatura externa de 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, el filtrado resultante se concentró a presión reducida dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 1,0 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

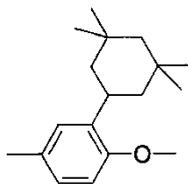
15

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ : 1,01 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,39 (s, 2H), 2,07 (d, J=1,6Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,42 (s, 1H), 6,73 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,91 (d, J=2,0Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,4, 2,0Hz, 1H).

20 (104b)

1-Metoxi-4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)benceno



25 A una disolución del 1-metoxi-4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)benceno (1,0 g, 3,87 mmoles) producido en el Ejemplo (104a) en metanol (30 ml) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (0,6 g, húmedo), seguido de agitación durante 12 horas a temperatura ambiente y presión atmosférica bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida dando 1,0 g de un producto en bruto del compuesto del título como un aceite amarillo.

25

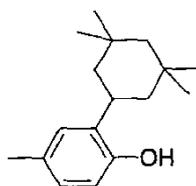
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

30 δ : 0,92 (s, 6H), 1,05 (s, 6H), 1,10-1,52 (m, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,33 (tt, J=12,8, 2,8Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,75 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,94 (d, J=2,0Hz, 1H), 6,99 (dd, J=8,4, 2,0Hz, 1H).

30

(104c)

4-Metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenol



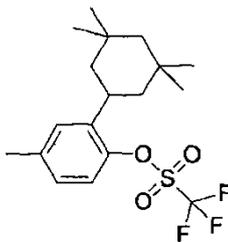
5 A una disolución del 1-metoxi-4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)benzeno (1,0 g, 3,84 mmoles) producido en el Ejemplo (104b) en ácido acético (5 ml) se añadió 48 % de ácido bromhídrico (10 ml, 59,3 mmoles), seguido de reflujo durante 12 horas. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción enfriada, y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el filtrado se concentró a presión reducida dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 450 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

10 δ: 0,94 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,16-1,60 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 3,18 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 6,64 (d, J= 8,4Hz, 1H), 6,84 (dd, J= 8,4, 2,0Hz, 1H), 6,96 (d, J= 2,0Hz, 1H).

(104d)

Éster 4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenílico del ácido trifluorometanosulfónico



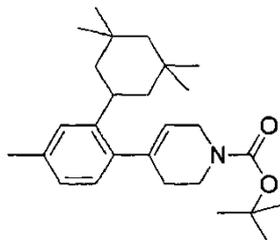
15 A una disolución del 4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenol (0,45 g, 1,83 mmoles) producido en el Ejemplo (104c) en diclorometano (30 ml) enfriada en un baño de hielo se añadieron trietilamina (1,0 ml, 7,32 mmoles) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,46 ml, 2,75 mmoles) en ese orden, seguido de agitación durante 2 horas a una temperatura externa de 0 °C. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el filtrado se concentró a presión reducida dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 0,43 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

20 δ: 0,94 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,08-1,54 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 3,26 (tt, J=12,8, 2,8Hz, 1H), 7,02(dd, J=8,4, 2,0Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,14 (d, J=2,0Hz, 1H).

(104e)

25 Éster t-butílico del ácido 4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



30 A una mezcla del éster 4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (430 mg, 1,14 mmoles) producido en el Ejemplo (104d), éster t-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (421 mg, 1,36 mmoles) (Paul R. Eastwood, Tetrahedron Lett., 2000, 41, 3705) y 1,2-dimetoxietano (20 ml) se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (65 mg, 0,06 mmoles) y disolución acuosa 2 N de carbonato sódico (1,72 ml, 3,41 mmoles), seguido de agitación durante 8 horas a una temperatura externa de 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el filtrado se concentró dando un

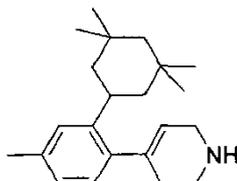
residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 297 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

5 δ: 0,91 (s, 6H), 1,02 (s, 6H), 1,09-1,44 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 2,30 (bs, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,04 (tt, J=12,8, 2,8Hz, 1H), 3,63 (bs, 2H), 4,01 (bs, 2H), 5,49 (bs, 1H), 6,94 (s, 2H), 7,04 (s, 1H).

(104f)

4-[4-Metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina



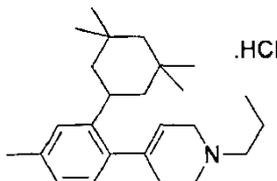
10 A una disolución del éster t-butílico del ácido 4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (297 mg, 0,72 mmoles) producido en el Ejemplo (104e) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml), seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y entonces se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con un desecante y entonces se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida dando 280 mg de un producto en bruto del compuesto del título

15 como un aceite amarillo claro.

EM m/e (ESI) 312 (MH⁺).

(104g)

Clorhidrato de 4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina



20 A una disolución de 4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (70 mg, 0,23 mmoles) producida en el Ejemplo (104f) en tetrahydrofurano (2 ml) se añadieron propionaldehído (15,7 mg, 0,27 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (72 mg, 0,34 mmoles) y ácido acético (27 mg, 0,45 mmoles), seguido de agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el filtrado se concentró dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 63 mg de 4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina como un aceite amarillo claro.

25

EM m/e (ESI) 354 (MH⁺).

30 El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La disolución se concentró a presión reducida, y entonces se añadió hexano al residuo para producir un sólido que se trituró por sonicación. El sólido se filtró y se secó a presión reducida, dando 60 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

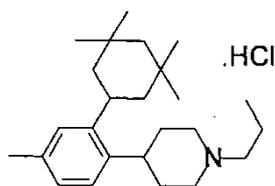
RMN ¹H (400MHz, CD₃OD)

35 δ: 0,95 (s, 6H), 1,06 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,11 (s, 6H), 1,16-1,46 (m, 8H), 1,77-1,89 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,56-2,68 (m, 2H), 3,01 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 3,12-3,24 (m, 2H), 3,76-3,92 (m, 2H), 5,58 (bs, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,11 (s, 1H).

EM m/e (ESI) 354 (MH⁺).

(Ejemplo 105)

Clorhidrato de 4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1-propilpiperidina



5 A una disolución del clorhidrato de 4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (50 mg, 0,13 mmoles) producido en el Ejemplo (104 g) en metanol (10 ml) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (50 mg, húmedo), seguido de agitación durante 2 horas a presión atmosférica y temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. Se añadió hexano al residuo para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. El sólido se filtró y se secó a presión reducida, dando 16 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

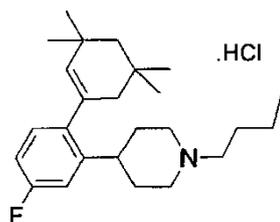
RMN ¹H (400MHz, CD₃OD)

10 δ: 0,97 (s, 6H), 1,05 (t, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,18-1,46 (m, 6H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,95-2,08 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 3,00-3,34 (m, 6H), 3,62-3,72 (m, 2H), 6,99 (dd, J= 8,4, 2,0Hz, 1H), 7,08 (d, J= 2,0Hz, 1H), 7,11 (d, J= 8,4Hz, 1H).

EM m/e (ESI) 356 (MH⁺).

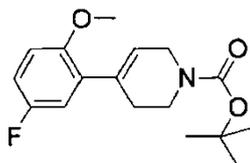
(Ejemplo 106)

Clorhidrato de 1-butil-4-[5-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperidina



15 (106a)

Éster t-butílico del ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



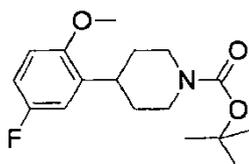
20 A una mezcla de ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico (1 g, 5,88 mmoles), éster t-butílico del ácido 4-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (4,22 g, 7,64 mmoles) (David J. Wustrow, Lawrence D. Wise, Synthesis, 1991, 993) y 1,2-dimetoxietano (30 ml) se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,34 g, 0,29 mmoles) y disolución acuosa 2 N de carbonato sódico (8,82 ml, 17,6 mmoles), seguido de agitación durante 2 horas a una temperatura externa de 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el filtrado se concentró dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 2,3 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

25 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 1,49 (s, 9H), 2,47 (bs, 2H), 3,58 (t, J= 5,6Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,01-4,06 (m, 2H), 5,78 (bs, 1H), 6,77 (dd, J= 8,4, 4,4Hz, 1H), 6,88 (td, J= 9,2, 3,2Hz, 1H), 6,91 (dd, J=8,8, 3,2Hz, 1H).

(106b)

30 Éster t-butílico del ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-carboxílico



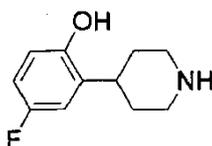
5 A una disolución del éster t-butílico del ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (2,0 g, 6,5 mmoles) producido en el Ejemplo (106a) en metanol (30 ml) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (0,99 g, húmedo), la mezcla se agitó durante 17 horas a presión atmosférica y temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida dando 2,0 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 1,48 (s, 9H), 1,50-1,82 (m, 4H), 3,06 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 3,55-3,62 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,01-4,06 (m, 2H), 6,77 (dd, J= 8,8, 4,8Hz, 1H), 6,81-6,93 (m, 2H).

10 (106c)

4-Fluoro-2-piperidin-4-ilfenol



15 A una disolución del éster t-butílico del ácido 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-carboxílico (2,0 g, 6,46 mmoles) producido en el Ejemplo (106b) en diclorometano (50 ml) se añadió tribromuro de boro (disolución 1 M en tetrahydrofurano, 19,4 ml, 19,4 mmoles), seguido de agitación durante 4 horas a una temperatura externa de 60 °C. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el filtrado se concentró a presión reducida dando 840 mg de un producto en bruto del compuesto del título como un aceite amarillo.

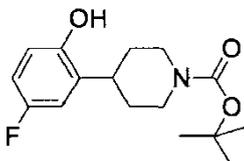
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

20 δ: 1,80-2,00 (m, 4H), 2,80-3,16 (m, 4H), 3,44-3,54 (m, 2H), 6,59 (dd, J= 9,2, 3,2Hz, 1H), 6,64 (dd, J= 8,8, 4,4Hz, 1H), 6,75 (td, J= 8,0, 3,2Hz, 1H). No pudo identificarse 1 H.

EM m/e (ESI) 195 (MH⁺).

(106d)

Éster t-butílico del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)piperidin-1-carboxílico



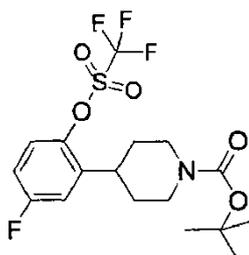
25 A una disolución del 4-fluoro-2-piperidin-4-ilfenol (840 mg, 4,30 mmoles) producido en el Ejemplo (106c) en tetrahydrofurano (20 ml) se añadieron trietilamina (0,78 ml, 5,59 mmoles) y dicarbonato de di-t-butilo (1,03 g, 4,73 mmoles) en ese orden, seguido de agitación durante 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces el filtrado se concentró a presión reducida dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 360 mg del compuesto del título como un aceite amarillo.

30 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

35 δ: 1,48 (s, 9H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 2H), 3,00 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 4,16-4,32 (m, 2H), 5,21 (bs, 1H), 6,67 (dd, J= 8,4, 4,4Hz, 1H), 6,75 (td, J= 8,4, 3,6Hz, 1H), 6,81 (dd, J=8,4, 3,2Hz, 1H).

(106e)

Éster t-butílico del ácido 4-(5-fluoro-2-trifluorometanosulfonylofenil)piperidin-1-carboxílico



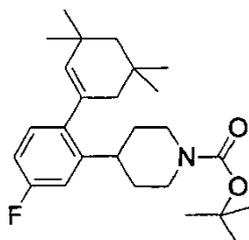
A una disolución del éster t-butilico del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)piperidin-1-carboxílico (360 mg, 1,22 mmoles) producido en el Ejemplo (106d) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite, 58,6 mg, 1,46 mmoles) mientras que se enfriaba en un baño de hielo, la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (479 mg, 1,34 mmoles), seguido de agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el filtrado se concentró a presión reducida dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 523 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

10 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 1,25 (s, 9H), 1,40-1,90 (m, 4H), 2,70-2,92 (m, 2H), 3,00 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 4,16-4,34 (m, 2H), 6,88-6,96 (m, 2H), 7,01 (dd, J= 8,8,4,8Hz, 1H).

(106f)

Éster t-butilico del ácido 4-[5-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperidin-1-carboxílico



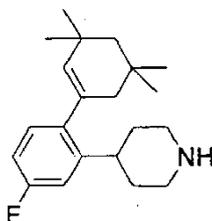
15 A una mezcla del éster t-butilico del ácido 4-(5-fluoro-2-trifluorometanosulfoniloxifenil)piperidin-1-carboxílico (523 mg, 1,22 mmoles) producido en el Ejemplo (106e), 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)[1,3,2]dioxaborolano (387 mg, 1,46 mmoles) producido en el Ejemplo (4b) y 1,2-dimetoxietano (10 ml) se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (71 mg, 0,06 mmoles) y disolución acuosa 2 N de carbonato sódico (1,83 ml, 3,66 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora y 30 minutos a una temperatura externa de 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el filtrado se concentró a presión reducida dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 245 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

25 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,92 (s, 6H), 1,01 (s, 6H), 1,24 (s, 9H), 1,42 (s, 2H), 1,50-1,72 (m, 4H), 1,85 (s, 2H), 2,58-2,98 (m, 3H), 4,10-4,32 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 6,76-6,88 (m, 2H), 6,97 (dd, J= 8,4, 2,4Hz, 1H).

(106g)

4-[5-Fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperidina



30 A una disolución del éster t-butilico del ácido 4-[5-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperidin-1-carboxílico (245 mg, 0,59 mmoles) producido en el Ejemplo (106f) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido

trifluoroacético (3 ml), seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y entonces se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo obtenido y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el filtrado se concentró a presión reducida dando 220 mg de un producto en bruto del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

5

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3)

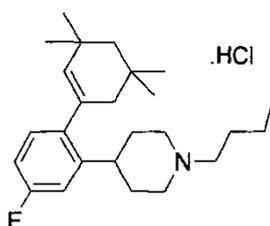
δ : 0,92 (s, 6H), 1,01 (s, 6H), 1,42 (s, 2H), 1,74-2,40 (m, 6H), 2,76-3,04 (m, 3H), 3,44-3,52 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 6,71 (dd, $J = 10,4, 2,4\text{Hz}$, 1H), 6,84 (td, $J = 8,4, 2,8\text{Hz}$, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,4, 2,0\text{Hz}$, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

10 EM m/e (ESI) 316 (MH^+).

(106h)

Clorhidrato de 1-butil-4-[5-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperidina



15 A una disolución de la 4-[5-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperidina (70 mg, 0,22 mmoles) producida en el Ejemplo (106 g) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadieron butiraldehído (19,2 mg, 0,27 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (71 mg, 0,33 mmoles) y ácido acético (27 mg, 0,44 mmoles), seguido de agitación durante 15 horas a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el filtrado se concentró a presión reducida dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 55 mg de 1-butil-4-[5-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperidina como un aceite amarillo claro.

20

EM m/e (ESI) 372 (MH^+).

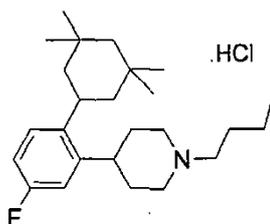
25 El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo, y entonces se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La disolución mixta se concentró a presión reducida, y entonces se añadió hexano al residuo para producir un sólido que entonces se trituró por sonicación. El sólido se filtró y se secó a presión reducida, dando 47 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro. RMN ^1H (400MHz, CD_3OD) δ : 1,02 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 1,10 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,40-1,52 (m, 4H), 1,68-1,80 (m, 2H), 1,92-2,06 (m, 6H), 2,82-3,22 (m, 5H), 3,60-3,72 (m, 2H), 5,30 (t, $J = 1,6\text{Hz}$, 1H), 6,93 (td, $J = 8,4, 2,8\text{Hz}$, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,0, 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,4, 6,0\text{Hz}$, 1H).

25

30 EM m/e (ESI) 372 (MH^+).

(Ejemplo 107)

Clorhidrato de 1-butil-4-[5-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina



35

A una disolución del clorhidrato de 1-butil-4-[5-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperidina (47 mg, 0,12 mmoles) producido en el Ejemplo (106h) en metanol (3 ml) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (100 mg, húmedo), seguido de agitación durante 4 horas a presión atmosférica y temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió hexano al residuo para producir un sólido, que entonces se trituró por sonicación. El sólido se filtró y se secó a presión reducida, dando 19 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

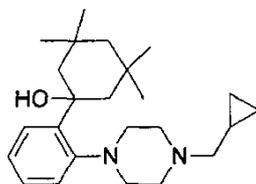
RMN ^1H (400MHz, CD_3OD)

δ : 0,97 (s, 6H), 1,03 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,08-1,16 (m, 2H), 1,19 (s, 6H), 1,18-1,52 (m, 6H), 1,72-1,84 (m, 2H), 1,94-2,10 (m, 4H), 3,06-3,26 (m, 6H), 3,68-3,80 (m, 2H), 6,88-7,02 (m, 2H), 7,30 (dd, $J=8,8, 6,0\text{Hz}$, 1H).

EM m/e (ESI) 374 (MH^+).

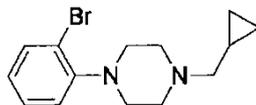
5 (Ejemplo 108)

1-[2-(4-Ciclopropilmetilpiperazin-1-il)fenil]-3,3,5,5-tetrametilciclohexanol



(108a)

1-(2-Bromofenil)-4-ciclopropilmetilpiperazina



10

A una disolución de 1-(2-bromofenil)piperazina (3,0 g, 12,4 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadieron ácido acético (0,71 ml, 12,4 mmoles), ciclopropanocarbaldehído (1,39 ml, 18,66 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (4,22 g, 19,9 mmoles), seguido de agitación durante 88 horas a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa de carbonato de potasio a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, y la fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 3,773 g del compuesto del título como un aceite incoloro.

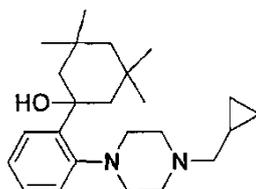
15

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3)

δ : 0,13-0,16 (m, 2H), 0,52-0,57 (m, 2H), 0,87-0,95 (m, 1H), 2,34 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 2,60-2,85 (br, 4H), 3,03-3,17 (br, 4H), 6,88-7,55 (m, 4H).

20 (108b)

1-[2-(4-Ciclopropilmetilpiperazin-1-il)fenil]-3,3,5,5-tetrametilciclohexanol



25

A una disolución de la 1-(2-bromofenil)-4-ciclopropilmetilpiperazina (700 mg, 2,37 mmoles) producida en el Ejemplo (108a) en tetrahidrofurano anhidro (7 ml) se añadió gota a gota n-butil-litio (disolución 1,60 M en hexano, 1,63 ml, 2,61 mmoles) durante un periodo de 3 minutos a una temperatura externa de -70°C . Después de agitar durante 45 minutos bajo las mismas condiciones, se añadió gota a gota 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (0,49 ml, 2,85 mmoles) a la mezcla de reacción durante un periodo de 4 minutos a una temperatura externa de -70°C . La agitación continuó durante 15 minutos bajo las mismas condiciones, y entonces durante 18 horas y 30 minutos mientras que se calentaba hasta que la temperatura externa alcanzó temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 765 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

30

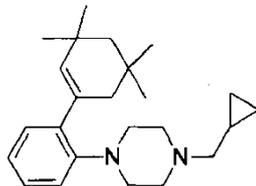
RMN ^1H (400MHz, CDCl_3)

35 δ : 0,12-0,17 (m, 2H), 0,53-0,57 (m, 2H), 0,85-0,95 (m, 1H), 0,93 (s, 6H), 1,13-1,79 (m, 6H), 1,38 (s, 6H), 2,26-2,33 (m, 2H), 2,34 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 3,00-3,04 (m, 2H), 3,09-3,14 (m, 4H), 7,15 (ddd, $J=7,8, 7,8, 1,4\text{Hz}$, 1H), 7,22 (ddd, $J=7,8, 7,8, 1,4\text{Hz}$, 1H), 7,31 (dd, $J=7,8, 1,4\text{Hz}$, 1H), 7,36 (dd, $J=7,8, 1,4\text{Hz}$, 1H), 8,11 (brs, 1H).

EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).

(Ejemplo 109)

1-Ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina



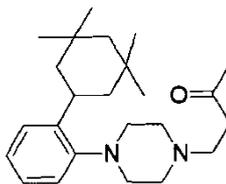
- 5 Se agitó una mezcla del 1-[2-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)fenil]-3,3,5,5-tetrametilciclohexanol (250 mg, 0,675 mmoles) producida en el Ejemplo (108b), agua (0,12 ml) y ácido trifluoroacético (1,04 ml, 13,5 mmoles) durante 21 horas a una temperatura externa de temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa de carbonato de potasio a la mezcla de reacción y entonces la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a presión reducida dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 218 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,11-0,15 (m, 2H), 0,51-0,56 (m, 2H), 0,85-0,95 (m, 1H), 1,02 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,39 (s, 2H), 2,17 (d, J= 1,4Hz, 2H), 2,29 (d, J= 6,4Hz, 2H), 2,50-2,75 (br, 4H), 2,95-3,10 (br, 4H), 5,50 (t, J= 1,4Hz, 1H), 6,95-7,08 (m, 3H), 7,16-7,20 (m, 1H).

- 15 (Ejemplo 110)

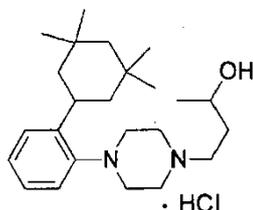
4-[4-[2-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]butan-2-ona



- 20 Se agitó una mezcla de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (160 mg, 0,532 mmoles) producida en el Ejemplo (8b), metil vinil cetona (0,058 ml, 0,692 mmoles) y cloroformo (0,7 ml) durante 21 horas y 30 minutos a una temperatura externa de temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y entonces se lavó con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica separada se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 155 mg del compuesto del título como un aceite marrón claro. EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).

(Ejemplo 111)

- 25 Clorhidrato de 4-[4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]butan-2-ol



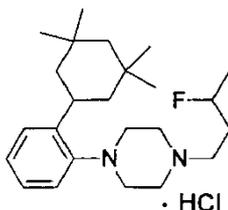
- 30 A una mezcla de la 4-[4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]butan-2-ona (138 mg, 0,372 mmoles) producida en el (Ejemplo 110) y metanol (1,5 ml) se añadió gradualmente borohidruro de sodio (14,1 mg, 0,372 mmoles) a una temperatura externa de temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas bajo las mismas condiciones. Se añadió disolución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la agitación continuó durante 20 minutos. Después de basificar la mezcla con disolución acuosa de carbonato de potasio, la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se concentró a presión reducida dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 136 mg de la forma libre del compuesto del título como un aceite incoloro. La forma libre del compuesto del título (19 mg, 0,051 mmoles) se disolvió en un disolvente mixto de alcohol etílico y acetato de etilo, y entonces se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,014 ml, 0,056 mmoles). La disolución mixta se concentró a presión

reducida y el residuo sólido resultante se lavó con un disolvente mixto de éter dietílico-heptano y a continuación se secó a presión reducida, dando 21 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).

(Ejemplo 112)

5 Clorhidrato de 1-(3-fluorobutil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

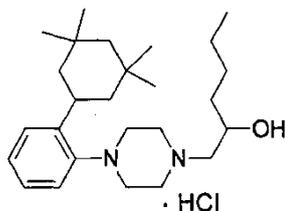


A una disolución del 4-[4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]butan-2-ol (40 mg, 0,107 mmoles) producido como producto intermedio en el Ejemplo 111 en diclorometano (1 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (0,017 ml, 0,128 mmoles) a una temperatura externa de -70 °C. A continuación, la mezcla se agitó durante 15 horas mientras que se calentaba hasta que la temperatura externa alcanzó temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura externa de 0 °C, se añadió disolución acuosa de carbonato de potasio y la mezcla se agitó. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dando una fase orgánica que se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 2,8 mg de 1-(3-fluorobutil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina como un aceite incoloro. Este compuesto se disolvió en acetato de etilo-etanol y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,002 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de éter dietílico-heptano y a continuación se secó a presión reducida, dando 2,7 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

20 EM m/e (ESI) 375 (MH⁺).

(Ejemplo 113)

Clorhidrato de 1-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}hexan-2-ol

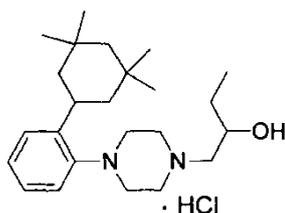


Se agitó una mezcla de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (120 mg, 0,399 mmoles) producida en el Ejemplo (8b), 1,2-epoxihexano (240 mg, 2,39 mmoles) y 2-propanol (0,8 ml) durante 18 horas a una temperatura externa de 80 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 116 mg de 1-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}hexan-2-ol como un sólido amarillo claro. Este compuesto (12 mg, 0,030 mmoles) se disolvió en éter dietílico y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,0083 ml, 0,033 mmoles). La disolución mixta se concentró a presión reducida y el residuo sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de éter dietílico-heptano y a continuación se secó a presión reducida, dando 10 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 401 (MH⁺).

(Ejemplo 114)

35 Clorhidrato de 1-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ol

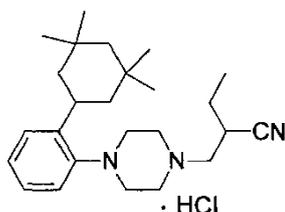


5 A una mezcla de la 1-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona (298 mg, 0,802 mmoles) producida como producto intermedio en el Ejemplo 25 y metanol (3 ml) se añadió gradualmente borohidruro de sodio (36,4 mg, 0,962 mmoles) a una temperatura externa de temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora bajo las mismas condiciones. Se añadió disolución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante la noche y la mezcla se basificó con disolución acuosa de carbonato de potasio, y la extracción se realizó con acetato de etilo. La fase orgánica separada se concentró a presión reducida dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 269 mg de la forma libre del compuesto del título como un sólido incoloro. La forma libre del compuesto del título (20 mg, 0,054 mmoles) se disolvió en un disolvente mixto de etanol y acetato de etilo, y entonces se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,015 ml, 0,059 mmoles). La disolución mixta se concentró a presión reducida y el residuo sólido resultante se lavó con un disolvente mixto de éter dietílico y heptano y a continuación se secó a presión reducida, dando 20 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).

15 (Ejemplo 115)

Clorhidrato de 2-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}butironitrilo

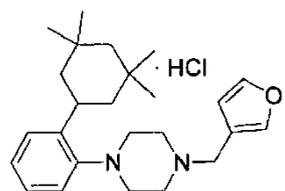


20 A una mezcla de la 1-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona (80 mg, 0,216 mmoles) producida como un producto intermedio en el Ejemplo 25, 1,2-dimetoxietano (2,5 ml) y t-butanol (0,1 ml) se añadieron isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo (TosMIC) (46,4 mg, 0,238 mmoles) y t-butoxido de potasio (34 mg, 0,302 mmoles) a una temperatura externa de 0 °C, seguido de agitación durante 90 minutos bajo las mismas condiciones. Entonces, la temperatura externa aumentó hasta temperatura ambiente y la agitación continuó durante 30 minutos. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, la extracción se realizó con acetato de etilo, y la fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida dando un residuo, que entonces se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/heptano) dando 66 mg de la forma libre del compuesto del título como un aceite incoloro. Este compuesto (66 mg, 0,173 mmoles) se disolvió en diclorometano-acetato de etilo, y entonces se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,046 ml, 0,18 mmoles). La disolución mixta se concentró a presión reducida, y el residuo sólido resultante se lavó con un disolvente mixto de éter dietílico-heptano y a continuación se secó a presión reducida, dando 65 mg del compuesto del título como un sólido incoloro.

EM m/e (ESI) 382 (MH⁺).

(Ejemplo 116)

Clorhidrato de 1-furan-3-ilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



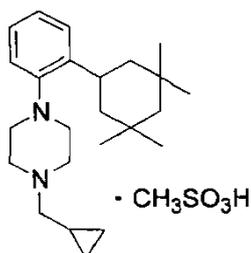
35 A una mezcla de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (50 mg, 0,166 mmoles) producida en el Ejemplo (8b), furano-3-carbaldehído (0,02 ml, 0,231 mmoles) y tetrahidrofurano (3 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (43 mg, 0,203 mmoles), seguido de agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la extracción se realizó con

- 5 acetato de etilo. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) dando 1-furan-3-ilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina. Este compuesto se disolvió en diclorometano, y se añadió una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. El disolvente se separó por destilación por corriente de nitrógeno. Se añadió éter dietílico al residuo obtenido para producir un sólido, y después de añadir adicionalmente hexano, el sólido se trituró por sonicación. Se eliminó la disolución de sobrenadante y el sólido obtenido se secó dando 33 mg del compuesto del título como cristales incoloros.

EM m/e (ESI) 381 (MH⁺).

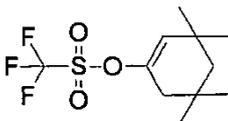
(Ejemplo 117)

- 10 Metanosulfonato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



(117a)

- Éster 3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico



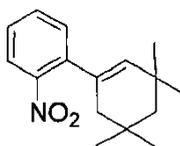
- 15 Se disolvió 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (100,0 g, 648,3 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (750 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se enfrió y se agitó a una temperatura externa de por debajo de -70 °C. A la mezcla se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (disolución 1 M en tetrahidrofurano, 778 ml, 778 mmoles) durante un periodo de 30 minutos bajo las mismas condiciones, seguido de agitación durante 70 minutos bajo las mismas condiciones. Entonces, se añadió gota a gota una disolución de N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (254,8 g, 713 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (1 l) a la mezcla de reacción durante un periodo de 35 minutos. Después de agitar la mezcla durante 20 minutos bajo las mismas condiciones, la mezcla se agitó durante 15 horas mientras que se calentaba gradualmente a una temperatura externa de temperatura ambiente. La reacción se repitió dos veces más a la misma escala que antes, por el mismo procedimiento bajo las mismas condiciones de reacción. Se combinaron las tres mezclas de reacción y se sometieron al siguiente tratamiento.
- 20
- 25 Se añadió acetato de etilo (1,5 l) a la mezcla de reacción combinada, y entonces se añadió una disolución de ácido clorhídrico concentrado (450 ml) en agua con hielo (5 l) mientras que se agitaba. Después de agitar durante un rato, la fase orgánica separada se lavó con salmuera (1,5 l), disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (1,5 l) y salmuera (1,5 l). La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (1,5 kg) durante 30 minutos mientras que se agita. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) y a continuación se secó a presión reducida, dando 520,94 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.
- 30

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 1,05 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,35 (s, 2H), 2,09 (d, J= 1,2Hz, 2H), 5,51 (t, J= 1,2Hz, 1H).

(117b)

- 35 1-Nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)benceno



A una mezcla de éster 3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico (160,0 g, 558,8 mmoles), ácido 2-nitrofenilborónico (97,9 g, 586,8 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (920 ml) se añadieron carbonato

sódico (118,5 g, 1,12 moles) y agua purificada (230 ml) mientras que se agitaba a temperatura ambiente. Entonces, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29,1 g, 25,1 mmoles) a la mezcla a temperatura ambiente (en un baño de aceite a temperatura ambiente), y el interior del matraz se sustituyó con gas nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó durante 4 horas y 30 minutos a una temperatura externa de temperatura ambiente (en un baño de aceite a temperatura ambiente).

Entonces se repitió la misma reacción dos veces más por el mismo procedimiento bajo las mismas condiciones de reacción que antes, pero con una cantidad de 170,0 g (593,7 mmoles) de éster 3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enílico del ácido trifluorometanosulfónico, un material de partida, y las cantidades de los otros reactivos se cambiaron a equivalentes correspondientes. Se combinaron las tres mezclas de reacción y se sometieron al siguiente tratamiento.

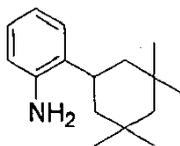
Se añadieron acetato de etilo (1,5 l) y agua (4 l) a la mezcla de reacción combinada, que entonces se agitó durante 5 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite para eliminar materiales insolubles. Después de agitar el filtrado obtenido durante un rato, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 l). Las fases orgánicas se combinaron y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro (1 kg) durante 20 minutos mientras que se agitaban. El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y a continuación se secó a presión reducida, dando 407,30 g del compuesto del título como un sólido amarillo.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3)

δ : 1,046 (s, 6H), 1,053 (s, 6H), 1,41 (s, 2H), 2,02 (d, $J = 1,6\text{Hz}$, 2H), 5,37 (t, $J = 1,6\text{Hz}$, 1H), 7,26 (dd, $J = 7,6$, 1,6Hz, 1H), 7,33 (ddd, $J = 8,0$, 7,6, 1,6Hz, 1H), 7,49 (ddd, $J = 7,6$, 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,0$, 1,2Hz, 1H).

(117c)

2-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexil)fenilamina



Se dispuso una mezcla de 1-nitro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)benzeno (130,0 g, 501,3 mmoles), 10 % de paladio sobre carbono (13,0 g, húmedo) y alcohol etílico (1820 ml) en un matraz, entonces el interior del matraz se sustituyó con hidrógeno, y la mezcla se agitó durante 78 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. La reacción se repitió dos veces más a la misma escala que antes, por el mismo procedimiento bajo las mismas condiciones de reacción. Se combinaron las tres mezclas de reacción y se sometieron al siguiente tratamiento.

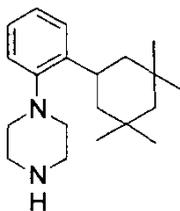
La mezcla de reacción combinada se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (700 ml) y hexano (200 ml), y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro (200 g) durante 20 minutos mientras que se agitaba. El desecante se separó por filtración usando un filtro de microfibras de vidrio, y entonces el filtrado se concentró y se secó a presión reducida, dando 345,76 g del compuesto del título como un aceite marrón claro.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3)

δ : 0,95 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 1,08-1,36 (m, 4H), 1,59-1,62 (m, 2H), 2,86 (tt, $J = 12,4$, 2,8Hz, 1H), 3,63 (brs, 2H), 6,70 (dd, $J = 7,6$, 1,2Hz, 1H), 6,78 (ddd, $J = 7,6$, 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,02 (ddd, $J = 7,6$, 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 7,6$, 1,2Hz, 1H).

(117d)

1-[2-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



A una mezcla de 2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenilamina (168,0 g, 726,1 mmoles) y 1,2-diclorobenceno (1200 ml) se añadió clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (155,5 g, 871,3 mmoles). La mezcla se agitó durante 7 horas a una temperatura externa de 190 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Durante la reacción, se pasó una corriente de

nitrógeno a través del reactor varias veces para eliminar el cloruro de gas hidrógeno generado. La reacción se repitió una vez más a la misma escala que antes, por el mismo procedimiento bajo las mismas condiciones de reacción. Se combinaron las dos mezclas de reacción y se sometieron al siguiente tratamiento.

5 Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción combinada se diluyó con acetato de etilo (6 l) y agua (1 l). La mezcla se añadió entonces a una mezcla de carbonato de potasio (1,3 kg) y agua (5 l) mientras que se agitaba. La mezcla se agitó y se dejó estar, y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo (2 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 l) y a continuación se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (3,5 kg). El desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y a continuación se secó a presión reducida, dando 241,67 g del compuesto del título como un sólido rosa claro.

15 Además de esto, la purificación por cromatografía en columna de NH-gel de sílice anterior también dio 126,2 g de un aceite como una mezcla del compuesto objetivo e impurezas. Se añadió hexano (150 ml) al aceite, y la mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C. El precipitado producido se recogió por filtración con succión y a continuación se secó a presión reducida, dando 42,74 g del compuesto del título como un sólido rosa claro. Se obtuvo un total de 284,41 g del compuesto del título como un sólido rosa claro.

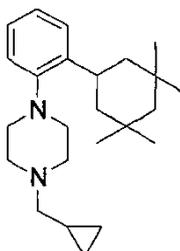
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,93 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 1,17-1,35 (m, 4H), 1,42-1,46 (m, 2H), 2,84-2,87 (m, 4H), 3,02-3,04 (m, 4H), 3,60 (tt, J= 12,8, 2,8Hz, 1H), 7,06-7,18(m, 3H), 7,23 (dd, J= 7,6, 1,6Hz, 1H).

No pudo identificarse el 1H del NH.

20 (117f)

1-Ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



25 A una mezcla de la 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (241,67 g, 804,3 mmoles), ácido acético (46,0 ml, 804,3 mmoles) y tetrahidrofurano (3300 ml) se añadió una disolución mixta de ciclopropanocarbaldéhid (64,8 g, 924,9 mmoles) y tetrahidrofurano (200 ml) mientras que se agitaba a una temperatura externa de temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (238,6 g, 1126 mmoles) en porciones a la mezcla de reacción durante un periodo de 8 minutos. A continuación, la mezcla se agitó durante 3 horas a una temperatura externa de temperatura ambiente.

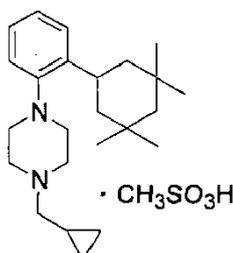
30 La mezcla de reacción se diluyó con hexano (2 l) y agua (1 l). Esta mezcla se añadió entonces a una mezcla de carbonato de potasio (667 g) y agua (3,5 l) mientras que se agitaba. Después de agitar durante un rato y dejar estar la mezcla, la fase orgánica separada se lavó secuencialmente con agua (2 l) y salmuera (1,5 l). La fase orgánica se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro (1,5 kg), el desecante se separó por filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y entonces se concentró a presión reducida dando un aceite. El aceite se disolvió otra vez en acetato de etilo (1 l), y la mezcla se filtró a través de un filtro de microfibras de vidrio para eliminar materiales insolubles. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida, y entonces se usó una bomba de vacío para secar a presión reducida durante 2 horas a una temperatura externa de 50 °C, dando 280,7 g del compuesto del título como cristales.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

40 δ: 0,12-0,16 (m, 2H), 0,52-0,56 (m, 2H), 0,88-0,96(m, 1H), 0,92 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,13-1,34 (m, 4H), 1,41-1,47 (m, 2H), 2,32 (d, J= 6,4Hz, 2H), 2,40-2,98 (br, 4H), 2,94-2,96 (m, 4H), 3,58 (tt, J = 12,6, 2,8Hz, 1H), 7,05-7,18 (m, 3H), 7,22-7,24 (m, 1H).

(117g)

Metanosulfonato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



Se agitó una mezcla de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina (277,0 g, 781,2 mmoles) y metil etil cetona (2493 ml) mientras que se calentaba a una temperatura externa de 81 °C. Entonces se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (76,58 g, 796,8 mmoles) a la misma durante un periodo de 3 minutos, para formar un estado minuciosamente disuelto. Después de calentar y agitar durante 7 minutos a una temperatura externa de 81 °C, la temperatura externa se redujo gradualmente y la agitación continuó hasta que la temperatura interna alcanzó 37 °C. La suspensión de reacción que contiene el precipitado producido se transfirió a otro matraz usando metil etil cetona (100 ml). La suspensión se concentró entonces a presión reducida durante un periodo de 1 hora y 20 minutos a una temperatura externa de 21 °C. A continuación se secó a presión reducida durante 30 minutos a una temperatura externa de 40 °C para la solidificación del contenido del matraz, dando un producto sólido en bruto del compuesto del título. Después de añadir un disolvente mixto de acetato de etilo (1662 ml) y heptano (1108 ml) a este producto sólido en bruto, la suspensión resultante se agitó durante 1 hora a una temperatura externa de 65 °C. La suspensión se agitó a continuación adicionalmente mientras que se reducía gradualmente la temperatura externa, y después de que la temperatura externa alcanzara 45 °C, la agitación continuó durante 14 horas a una temperatura externa de temperatura ambiente. La suspensión obtenida se filtró y se recogió el sólido precipitado. El sólido se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo (330 ml) y heptano (220 ml) y se curó al aire por aspiración durante 4 horas a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se secaron durante 6 horas a 70 °C en una secadora de aire caliente dando 335,9 g del compuesto del título como cristales en polvo incoloros (blancos).

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃)

δ: 0,47-0,51 (m, 2H), 0,81-0,85 (m, 2H), 0,94 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,15-1,43 (m, 7H), 2,85 (s, 3H), 2,95-3,11 (m, 6H), 3,43 (tt, J= 12,6, 3,0Hz, 1H), 3,52-3,61 (m, 2H), 3,80 (br d, J= 11,2Hz, 2H), 7,13-7,26 (m, 4H), 11,11 (br s, 1H).

(Ejemplo 118)

Los siguientes compuestos se produjeron según los métodos de producción comunes descritos anteriormente, los métodos descritos en los ejemplos, o combinaciones de los mismos con métodos muy conocidos.

25 Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}-N-propilacetamida

EM m/e (ESI) 400 (MH⁺).

Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}-N,N-dimetilacetamida

EM m/e (ESI) 386 (MH⁺).

Clorhidrato de 4-bencil-1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-2-ona

30 EM m/e (ESI) 405 (MH⁺).

Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-il}-N-etilacetamida

EM m/e (ESI) 384 (MH⁺).

Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-ciclopropilmetilpiperazina

EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).

35 Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)fenil]-4-metilpiperazina

EM m/e (ESI) 313 (MH⁺).

Clorhidrato de 1-furan-3-ilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

EM m/e (ESI) 381 (MH⁺).

Clorhidrato de 1-[4-(4-metoxiniperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-propilpiperazina

40 EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).

- Clorhidrato de 2-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]-1-morfolin-4-iletanona
EM m/e (ESI) 428 (MH⁺).
- Clorhidrato de 2-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]-1-pirrolidin-1-iletanona
EM m/e (ESI) 412 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 1-azepan-1-il-2-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]etanona
EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
- Clorhidrato de 3-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)benzonitrilo
EM m/e (ESI) 382 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-4-piridin-2-ilfenil]piperazina
10 EM m/e (ESI) 434 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-(4-t-Butilciclohex-1-enil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenilamina
EM m/e (ESI) 370 (MH⁺).
- Clorhidrato de [4-(4-t-butilciclohex-1-enil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]dimetilamina
EM m/e (ESI) 398 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de [4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]dimetilamina
EM m/e (ESI) 400 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-pentilpiperazina
EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-propilpiperazina
20 EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil]-4-pentilpiperazina
EM m/e (ESI) 494 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de 1-[4-(2-espiro[5.5]undec-3-ilfenil)piperazin-1-il]butan-2-ona
EM m/e (ESI) 383 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-butilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).
- Clorhidrato del éster metílico del ácido [4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]acético
30 EM m/e (ESI) 429 (MH⁺).
- Clorhidrato de [5-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil]dimetilamina
EM m/e (ESI) 430 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]piperazina
EM m/e (ESI) 383 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-5-metoxifenil]piperazina
EM m/e (ESI) 385 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]-4-propilpiperazina

- EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
Clorhidrato de [4-(4-butilpiperazin-1-il)-5-(4,4-dietilciclohexil)-2-metoxifenil]dimetilamina
- EM m/e (ESI) 430 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-propil-4-(2-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil)piperazina
- 5 EM m/e (ESI) 339 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-propil-4-(2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil)piperazina
- EM m/e (ESI) 341 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-(2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
- EM m/e (ESI) 397 (MH⁺).
 10 Clorhidrato de [4-(4-butilpiperazin-1-il)-2-metoxi-5-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]dimetilamina
- EM m/e (ESI) 430 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[4-(4-pentilpiperazin-1-il)-3-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil]morfolina
- EM m/e (ESI) 452 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-5-metoxifenil]piperazina
- 15 EM m/e (ESI) 387 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-4-metoxifenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 387 (MH⁺).
Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)-4-metoxifenil]piperazin-1-il}-N,N-dimetilacetamida
- EM m/e (ESI) 416 (MH⁺).
 20 Éster metílico del ácido3-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]propiónico
- EM m/e (ESI) 387 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
- EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]etanona
- 25 EM m/e (ESI) 399 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-fenil]morfolina
- EM m/e (ESI) 412 (MH⁺).
Clorhidrato de cis-4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-2,6-dimetilmorfolina
- EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
 30 Clorhidrato de 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]morfolina
- EM m/e (ESI) 412 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
- EM m/e (ESI) 398 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
- 35 EM m/e (ESI) 327 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
- EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).

- Éster etílico del ácido 4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico
EM m/e (ESI) 345 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)fenil]-4-(2-metoxietil)piperazina
EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimethylciclohexil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 414 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
EM m/e (ESI) 399 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-furan-2-ilmetilpiperazina
10 EM m/e (ESI) 381 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-furan-3-ilmetilpiperazina
EM m/e (ESI) 381 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-{4-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona
EM m/e (ESI) 341 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-pentilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-(2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)piperazina
EM m/e (ESI) 325 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dietilciclohexil)fenil]morfolina
20 EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-espiro[5.5]undec-3-ilfenil]morfolina
EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 343 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-pentilpiperazina
30 EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-{4-[2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona
EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-{3-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]fenil}morfolina

- EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-{2-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil}-4-propilpiperazina
 EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-{2-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil}4-ciclopropilmetilpiperazina
- 5 EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-propil-4-(2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 353 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-(2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 365 (MH⁺).
- 10 Clorhidrato de 4-{4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil}morfolina
 EM m/e (ESI) 452 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-{4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil}morfolina
 EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-{4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil}morfolina
- 15 EM m/e (ESI) 450 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[4-(4-(3-metilbutil)piperazin-1-il)-3-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil]morfolina
 EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-espiro[5.5]undec-2-en-3-il-4-{4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il}fenil]morfolina
 EM m/e (ESI) 494 (MH⁺).
- 20 Clorhidrato de 4-{4-(4-pentilpiperazin-1-il)-3-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil}morfolina
 EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-(2-metoxietil)-4-(2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-{4-(2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil)piperazin-1-il}butan-2-ona
- 25 EM m/e (ESI) 381 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-propil-4-(2-espiro[5.5]undec-3-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-(2-espiro[5.5]undec-3-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 367 (MH⁺).
- 30 Clorhidrato de 1-(3-metilbutil)-4-(2-espiro[5.5]undec-3-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 383 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-{4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil}piperazina
 EM m/e (ESI) 480 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[4-(4-(3-metilbutil)piperazin-1-il)-3-espiro[5.5]undec-3-ilfenil]morfolina
- 35 EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-espiro[5.5]undec-3-il-4-{4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il}fenil]morfolina
 EM m/e (ESI) 496 (MH⁺).

- Clorhidrato de 1-{4-(4-morfolin-4-il-2-espiro[5.5]undec-3-ilfenil)piperazin-1-il}butan-2-ona
EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(2-metoxietil-4-{4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-3-ilfenil}piperazina
EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 1-butil-4-{4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil}piperazina
EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-{4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil}-4-pentilpiperazina
EM m/e (ESI) 452 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-{4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-3-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil}morfolina
10 EM m/e (ESI) 410 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-{4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-3-espiro[2.5]oct-6-ilfenil}morfolina
EM m/e (ESI) 412 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-{4-(4-pentilpiperazin-1-il)-3-espiro[2.5]oct-6-ilfenil}morfolina
EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de (S)-1-butil-4-{2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)fenil}piperazina
EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
- Clorhidrato de (R)-1-ciclopropilmetil-4-{2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)fenil}piperazina
EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-isopropil-4-{2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil}piperazina
20 EM m/e (ESI) 343 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopentil-4-{2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil}piperazina
EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(2-cicloheptilfenil)-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 301 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de 1-(2-cicloheptilfenil)-4-ciclopropilmetilpiperazina
EM m/e (ESI) 313 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(2-cicloheptilfenil)-4-isobutilpiperazina
EM m/e (ESI) 315 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(2-cicloheptilfenil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
30 EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(2-ciclohept-1-enilfenil)-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 299 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(2-ciclohept-1-enilfenil)-4-ciclopropilmetilpiperazina
EM m/e (ESI) 311 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de 1-(2-ciclohept-1-enilfenil)-4-isobutilpiperazina
EM m/e (ESI) 313 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(2-ciclohept-1-enilfenil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina

- EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-(2-ciclooct-1-enilfenil)-4-ciclopropilmetilpiperazina
- EM m/e (ESI) 325 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-(2-ciclooctilfenil)-4-ciclopropilmetilpiperazina
- 5 EM m/e (ESI) 327 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-{2-(3,3,4,4-tetrametilciclopent-1-enil)fenil}piperazina
 EM m/e (ESI) 339 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-{2-(3,3,4,4-tetrametilciclopentil)fenil}piperazina
 EM m/e (ESI) 343 (MH⁺).
- 10 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-{2-(3,3,4,4-tetrametilciclopentil)fenil}piperazina
 EM m/e (ESI) 341 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-propil-4-{2-(3,3,4,4-tetrametil-ciclopent-1-enil)fenil}piperazina
 EM m/e (ESI) 327 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-{2-(4-t-butilciclohexil)fenil}-4-(4,4,4-trifluorobutil)piperazina
- 15 EM m/e (ESI) 411 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-{3-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil}tiomorfolina
 EM m/e (ESI) 458 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-{2-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil}piperazina
 EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
- 20 Clorhidrato de 1-furan-2-ilmetil-4-(2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 391 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-(2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
 EM m/e (ESI) 409 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-{4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil}-4-propilpiperazina
- 25 EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-{4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil}piperazina
 EM m/e (ESI) 478 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-{4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil}-4-(3-metilbutil)piperazina
 EM m/e (ESI) 494 (MH⁺).
- 30 Clorhidrato de 1-{4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil}-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
 EM m/e (ESI) 522 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopentil-4-{4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil}piperazina
 EM m/e (ESI) 492 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-{4-(4-furan-2-ilmetilpiperazin-1-il)-3-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil}morfolina
- 35 EM m/e (ESI) 476 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-(2-espiro[5.5]undec-3-ilfenil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
 EM m/e (ESI) 411 (MH⁺).

- Clorhidrato de 1-{4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-3-ilfenil}-4-(3-metilbutil)piperazina
EM m/e (ESI) 496 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-{4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[5.5]undec-3-ilfenil}-4-pentilpiperazina
EM m/e (ESI) 496 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 4-{4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-3-espiro[5.5]undec-3-ilfenil}morfolina
EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-{4-(4-furan-3-ilmetilpiperazin-1-il)-3-espiro[5.5]undec-3-ilfenil}morfolina
EM m/e (ESI) 478 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-{4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil}-4-propilpiperazina
10 EM m/e (ESI) 424 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-{4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil}piperazina
EM m/e (ESI) 436 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-isobutil-4-{4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil}piperazina
EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de 4-{4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil}morfolina
EM m/e (ESI) 410 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-{2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-isopropoxipiperidin-1-il)fenil}piperazina
EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[3-espiro[2.5]oct-6-il-4-{4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il}fenil]morfolina
20 EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
- Clorhidrato de (S)-1-{2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)fenil}-4-pentilpiperazina
EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclohexil-4-{2-(3,3,5-tetrametilciclohexil)fenil}piperazina
EM m/e (ESI) 383 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de 1-isobutil-4-{2-(3,3,4,4-tetrametilciclopentil)fenil}piperazina
EM m/e (ESI) 343 (MH⁺).
- 1-Butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-5-piridin-3-il-fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 434 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-pentilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
30 EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-{4-(4-t-butilciclohexil)-3-[4-(3-metilbutil)piperazin-1-il]fenil}morfolina
EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
- Clorhidrato de [4-(4-t-butilciclohex-1-enil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]etilamina
EM m/e (ESI) 398 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-pentilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-{3-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-[4-tetrahidropiran-4-ilmetil]piperazin-1-il}fenil}morfolina

- EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-propilpiperazina
- 5 EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-pentilpiperazina
 EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-isobutilpiperazina
 EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
- 10 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
 EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-{4-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona
 EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-furan-3-ilmetilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
- 15 EM m/e (ESI) 436 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-furan-3-ilmetilpiperazina
 EM m/e (ESI) 464 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]-4-pentilpiperazina
 EM m/e (ESI) 341 (MH⁺).
- 20 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 325 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
 EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]-4-furan-2-ilmetilpiperazina
- 25 EM m/e (ESI) 351 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]-4-furan-3-ilmetilpiperazina
 EM m/e (ESI) 351 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]-4-(2-metoxietil)piperazina
 EM m/e (ESI) 329 (MH⁺).
- 30 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-pentilpiperazina
 EM m/e (ESI) 343 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 327 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-pentilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
- 35 EM m/e (ESI) 428 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-furan-2-ilmetilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
 EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).

- Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-furan-3-ilmetilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-pentilpiperazina
EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-isobutilpiperazina
EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-furan-2-ilmetilpiperazina
10 EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-furan-3-ilmetilpiperazina
EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazin-1-il]butan-2-ona
EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-isobutilpiperazina
EM m/e (ESI) 329 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- Clorhidrato de {4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-il}acetonitrilo
20 EM m/e (ESI) 338 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(2-etoxietil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 367 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de cis-4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil]-2,6-dimetilmorfolina
EM m/e (ESI) 428 (MH⁺).
- Clorhidrato de cis-4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-pentilpiperazin-1-il)fenil]-2,6-dimetilmorfolina
EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
- Clorhidrato de cis-4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]fenil]-2,6-dimetilmorfolina
30 EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
- Clorhidrato de cis-4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-furan-3-ilmetilpiperazin-1-il)fenil]-2,6-dimetilmorfolina
EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
- Clorhidrato de cis-1-[4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)fenil]piperazin-1-il]butan-2-ona
EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de cis-4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]fenil]-2,6-dimetilmorfolina
EM m/e (ESI) 444 (MH⁺).
- Clorhidrato de cis-4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]fenil]-2,6-dimetilmorfolina

- EM m/e (ESI) 458 (MH⁺).
Clorhidrato de cis-4-[4-(4-ciclobutilmetilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-2,6-dimetilmorfolina
- EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-pirrolidin-1-ilfenil]piperazina
- 5 EM m/e (ESI) 398 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-pentilpiperazin-1-il)fenil]piperidin-4-carbonitrilo
 EM m/e (ESI) 451 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-isobutilpiperazin-1-il)fenil]piperidin-4-carbonitrilo
 EM m/e (ESI) 437 (MH⁺).
- 10 Clorhidrato de 4-[4-(4-ciclobutilmetilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]morfolina
 EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]-4-propilpiperazina
- 15 EM m/e (ESI) 398 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
 EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]piperazin-1-il]butan-2-ona
 EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
- 20 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]-4-(2-metoxietil)piperazina
 EM m/e (ESI) 414 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]-4-(2-etoxietil)piperazina
 EM m/e (ESI) 428 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-pirrolidin-1-ilfenil]-4-propilpiperazina
- 25 EM m/e (ESI) 384 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-pirrolidin-1-ilfenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 396 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-pirrolidin-1-ilfenil]piperazin-1-il]butan-2-ona
 EM m/e (ESI) 412 (MH⁺).
- 30 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-pirrolidin-1-ilfenil]-4-(2-metoxietil)piperazina
 EM m/e (ESI) 400 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-pirrolidin-1-ilfenil]-4-(2-etoxietil)piperazina
 EM m/e (ESI) 414 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-(4-ciclobutilmetilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperidin-4-carbonitrilo
- 35 EM m/e (ESI) 449 (MH⁺).
Clorhidrato de N-(2-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]etil)acetamida
 EM m/e (ESI) 386 (MH⁺).

- 1-Butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 452 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-5-metilfenil]piperazina
EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 4-[4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-propilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 428 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-t-butilciclohexil)-3-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 444 (MH⁺).
- 10 Clorhidrato de [4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]etilamina
EM m/e (ESI) 400 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-5-piperidin-1-ilfenil]piperazina
EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de 4-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 410 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-(2-metoxietil)piperazina
EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
- 20 Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-furan-2-ilmetilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 436 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-furan-2-ilmetilpiperazina
EM m/e (ESI) 464 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-il)piperazina
EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-il)piperazina
EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
- 30 Clorhidrato de 1-[4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-morfolin-4-ilfenil]piperazin-1-il]butan-2-ona
EM m/e (ESI) 428 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 428 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
- Clorhidrato de cis-4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-isobutilpiperazin-1-il)fenil]-2,6-dimetilmorfolina

- EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
Clorhidrato de cis-4-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-2,6-dimetilmorfolina
 EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
Clorhidrato de cis-4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-furan-2-ilmetilpiperazin-1-il)fenil]-2,6-dimetilmorfolina
- 5 EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
Clorhidrato de cis-{4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)fenil]piperazin-1-il}acetoniitrilo
 EM m/e (ESI) 425 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil]piperidin-4-carbonitrilo
 EM m/e (ESI) 423 (MH⁺).
- 10 Clorhidrato de 1-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperidin-4-carbonitrilo
 EM m/e (ESI) 435 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-furan-3-ilmetilpiperazin-1-il)fenil]piperidin-4-carbonitrilo
 EM m/e (ESI) 461 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-{3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]fenil}morfolina
- 15 EM m/e (ESI) 430 (MH⁺).
Clorhidrato de {4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazin-1-il}acetoniitrilo
 EM m/e (ESI) 425 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]-4-pentilpiperazina
 EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
- 20 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]-4-isobutilpiperazina
 EM m/e (ESI) 412 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]-4-furan-2-ilmetilpiperazina
 EM m/e (ESI) 436 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]-4-furan-3-ilmetilpiperazina
- 25 EM m/e (ESI) 436 (MH⁺).
Clorhidrato de {4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]piperazin-1-il}acetoniitrilo
 EM m/e (ESI) 395 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 424 (MH⁺).
- 30 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-pirrolidin-1-ilfenil]-4-pentilpiperazina
 EM m/e (ESI) 412 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-pirrolidin-1-ilfenil]-4-isobutilpiperazina
 EM m/e (ESI) 398 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-pirrolidin-1-ilfenil]-4-furan-2-ilmetilpiperazina
- 35 EM m/e (ESI) 422 (MH⁺).
Clorhidrato de {4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-pirrolidin-1-ilfenil]piperazin-1-il}acetoniitrilo
 EM m/e (ESI) 381 (MH⁺).

- Clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-pirrolidin-1-ilfenil]piperazina
EM m/e (ESI) 410 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-metil-6-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-metil-6-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
10 EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-metil-6-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-Metil-6-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de 1-butil-4-[2-metil-6-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-metil-6-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 367 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[5-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
20 EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[5-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[5-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de 1-butil-4-[3-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[3-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 367 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[5-metoxi-4-piperidin-1-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
30 EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[5-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[5-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[5-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 367 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-propilpiperazina

- EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
- 5 EM m/e (ESI) 367 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[5-furan-3-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
 EM m/e (ESI) 409 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[5-furan-3-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 421 (MH⁺).
 10 Clorhidrato de 1-[5-furan-2-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
 EM m/e (ESI) 409 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-(4-propilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina
 EM m/e (ESI) 428 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina
- 15 EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
Clorhidrato de dimetil[3-(4-propilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]amina
 EM m/e (ESI) 386 (MH⁺).
Clorhidrato de [3-(4-butilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]dimetilamina
 EM m/e (ESI) 400 (MH⁺).
 20 Clorhidrato de [3-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]dimetilamina
 EM m/e (ESI) 398 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[3-(4-butilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona
 EM m/e (ESI) 399 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[3-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona
- 25 EM m/e (ESI) 397 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-pentilpiperazina
 EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).
 30 Clorhidrato de 1-butil-4-(2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 367 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-(2-espiro[5.5]undec-3-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)fenil]-4-propilpiperazina
- 35 EM m/e (ESI) 341 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)fenil]-4-isobutilpiperazina
 EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).

- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)fenil]-4-(3-metilbutil)piperazina
EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 353 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]-4-isobutilpiperazina
EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).
- 1-{4-[2-(4,4-Dietilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-il}butan-1-ona
EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-{4-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona
10 EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)fenil]-4-(2-metoxietil)piperazina
EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]-4-(2-metoxietil)piperazina
EM m/e (ESI) 359 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
EM m/e (ESI) 397 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
EM m/e (ESI) 399 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dietilciclohex-1-enil)fenil]morfolina
20 EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dietilciclohex-1-enil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-{3-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]fenil}morfolina
EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de 4-{3-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]fenil}morfolina
EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 428 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-isobutilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
30 EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-pentilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dietilciclohexil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de 4-{3-(4,4-dietilciclohexil)-4-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]fenil}morfolina
EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina

- EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-isobutilpiperazina
 EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-pentilpiperazina
- 5 EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
 EM m/e (ESI) 510 (MH⁺).
- 10 Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-propilpiperazina
 EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-isobutilpiperazina
- 15 EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
 EM m/e (ESI) 512 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-{4-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona
 EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
- 20 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-(2-metoxietil)piperazina
 EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-{4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona
 EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-(2-metoxietil)piperazina
- 25 EM m/e (ESI) 472 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-(4-furan-2-ilmetilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
 EM m/e (ESI) 464 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-(4-furan-3-ilmetilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
 EM m/e (ESI) 464 (MH⁺).
- 30 Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-furan-2-ilmetilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
 EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-furan-3-ilmetilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
 EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-furan-2-ilmetilpiperazina
- 35 EM m/e (ESI) 492 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-furan-3-ilmetilpiperazina
 EM m/e (ESI) 492 (MH⁺).

- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-furan-2-ilmetilpiperazina
EM m/e (ESI) 494 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-furan-3-ilmetilpiperazina
EM m/e (ESI) 494 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)fenil]-4-furan-2-ilmetilpiperazina
EM m/e (ESI) 379 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)fenil]-4-furan-3-ilmetilpiperazina
EM m/e (ESI) 379 (MH⁺).
- {4-[2-(4,4-Dietilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-il}morfolin-4-ilmetanona
10 EM m/e (ESI) 412 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]-4-furan-2-ilmetilpiperazina
EM m/e (ESI) 381 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]-4-furan-3-ilmetilpiperazina
EM m/e (ESI) 381 (MH⁺).
- 15 {4-[2-(4,4-Dietilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-il}piperidin-1-ilmetanona
EM m/e (ESI) 410 (MH⁺).
- {4-[2-(4,4-Dietilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}piperidin-1-ilmetanona
EM m/e (ESI) 412 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]-4-pentilpiperazina
20 EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
- Clorhidrato de cis-4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dietilciclohexil)fenil]-2,6-dimetilmorfolina
EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).
- Clorhidrato de cis-4-[3-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-pentilpiperazin-1-il)fenil]-2,6-dimetilmorfolina
EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de cis-4-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dietilciclohexil)fenil]-2,6-dimetilmorfolina
EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-pentilpiperazina
30 EM m/e (ESI) 401 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-isobutil-4-(4-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 387 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 385 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de 1-[4,5-dimetoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 403 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[4,5-dimetoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

- EM m/e (ESI) 417 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4,5-dimetoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-pentilpiperazina
- EM m/e (ESI) 431 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4,5-dimetoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
- 5 EM m/e (ESI) 459 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-cicloheptil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 397 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-(4-metilciclohexil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 397 (MH⁺).
 10 Clorhidrato de 1-(1-etilpropil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-(tetrahidrotiopiran-4-il)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 401 (MH⁺).
Clorhidrato de cis-4-[3-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil]-2,6-dimetilmorfolina
- 15 EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[5-(4,4-dietilciclohexil)-2-metoxi-4-(4-pentilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
- EM m/e (ESI) 486 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)benzotrilo
- EM m/e (ESI) 368 (MH⁺).
 20 Clorhidrato de 1-[3-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-propilpiperazina
- EM m/e (ESI) 359 (MH⁺).
Clorhidrato de dimetilamida del ácido trans-2-[4-[2-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil]ciclopropanocarboxílico
- EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
 25 Clorhidrato de 1-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]butan-2-ona
- EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]butan-2-ol
- EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).
Clorhidrato de trans-4-butil-1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-2-ona
- 30 EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
Clorhidrato de cis-4-butil-1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-2-ona
- EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
Clorhidrato de 2-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]acetamida
- EM m/e (ESI) 358 (MH⁺).
 35 Clorhidrato de 4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzotrilo
- EM m/e (ESI) 382 (MH⁺).
Clorhidrato de 2-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]-N-ciclopropilacetamida

- EM m/e (ESI) 398 (MH⁺).
Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}-1-piperidin-1-ilpropan-1-ona
 EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]perazin-1-il}-N-metilacetamida
- 5 EM m/e (ESI) 372 (MH⁺).
Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}pirrolidin-2-ona
 EM m/e (ESI) 384 (MH⁺).
Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}-N-isopropilacetamida
 EM m/e (ESI) 400 (MH⁺).
- 10 Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}-N-etil-N-metilacetamida
 EM m/e (ESI) 400 (MH⁺).
Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}-N,N-dietilacetamida
 EM m/e (ESI) 414 (MH⁺).
Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}-N-(2-metoxietil)acetamida
- 15 EM m/e (ESI) 416 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-metilpiperazina
 EM m/e (ESI) 315 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-etilpiperazina
 EM m/e (ESI) 329 (MH⁺).
- 20 Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)fenil]-4-etilpiperazina
 EM m/e (ESI) 327 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)fenil]-4-ciclopropilmetilpiperazina
 EM m/e (ESI) 353 (MH⁺).
Clorhidrato de N-butil-2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}acetamida
- 25 EM m/e (ESI) 414 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-azocan-1-il-2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}etanona
 EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
Clorhidrato de [3-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]metilamina
 EM m/e (ESI) 386 (MH⁺).
- 30 Clorhidrato de [3-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]dimetilamina
 EM m/e (ESI) 400 (MH⁺).
Diclorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-4-piridin-3-ilfenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 434 (MH⁺).
Clorhidrato de [3-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]dimetilamina
- 35 EM m/e (ESI) 398 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-propil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 341 (MH⁺).

- Clorhidrato de 1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 399 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
EM m/e (ESI) 510 (MH⁺).
- 10 Clorhidrato de 1-furan-3-ilmetil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 492 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-{4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona
EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(2-metoxietil)-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de 1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).
- 20 Clorhidrato de 1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
EM m/e (ESI) 512 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-{4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona
EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(2-metoxietil)-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 472 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-pentilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
- 30 Clorhidrato de 4-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-{4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il}-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil}morfolina
EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-furan-3-ilmetilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 464 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de 1-{4-[4-morfolin-4-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona
EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).

- Clorhidrato de 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-pentilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 4-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-furan-3-ilmetilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina
10 EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-[4-morfolin-4-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]butan-2-ona
EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 444 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de 1-[4-(4-etoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-[4-(4-etoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]butan-2-ona
EM m/e (ESI) 498 (MH⁺).
- Clorhidrato de 2-[4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]-N-metilacetamida
20 EM m/e (ESI) 485 (MH⁺).
- Clorhidrato de (R)-1-[4-(3-metoxipirrolidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
- Clorhidrato de (R)-1-butil-4-[4-(3-metoxipirrolidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de (R)-1-ciclopropilmetil-4-[4-(3-metoxipirrolidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
- Clorhidrato de cis-2,6-dimetil-4-[4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
- Clorhidrato de cis-4-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-2,6-dimetilmorfolina
30 EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidin-4-carbonitrilo
EM m/e (ESI) 465 (MH⁺).
- Clorhidrato de (S)-1-[4-(3-metoxipirrolidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de (S)-1-butil-4-[4-(3-metoxipirrolidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
- Clorhidrato de (S)-1-ciclopropilmetil-4-[4-(3-metoxipirrolidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

- EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]-4-propilpiperazina
- EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina
- 5 EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).
Clorhidrato de (R)-1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)fenil]-4-propilpiperazina
- EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
 10 Clorhidrato de (R)-1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)fenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 428 (MH⁺).
Clorhidrato de (R)-1-[4-(3-etoxipirrolidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
- EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
Clorhidrato de (R)-1-ciclopropilmetil-4-[4-(3-etoxipirrolidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
- 15 EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-propilpiperazina
- EM m/e (ESI) 359 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
- EM m/e (ESI) 361 (MH⁺).
 20 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).
Diclorhidrato de 1-propil-4-[4-piridin-2-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 420 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[5-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
- 25 EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)benzonnitrilo
- EM m/e (ESI) 380 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[3-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
 30 Clorhidrato de 2-butil-5-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano
- EM m/e (ESI) 367 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)fenil]-4-(1-metilbutil)piperazina
- EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-(1-metilbutil)piperazina
- 35 EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
Clorhidrato de 2-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]-N-ciclohexilacetamida
- EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).

- Etilamida del ácido 4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-carboxílico
EM m/e (ESI) 372 (MH⁺).
- Clorhidrato de 3-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}-1-metilpirrolidin-2-ona
EM m/e (ESI) 398 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-isobutilpiperazina
EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)fenil]-4-isobutilpiperazina
EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).
- Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}-1-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)etanonona
10 EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-4-tiofen-2-ilfenil]piperazina
EM m/e (ESI) 439 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-4-metilfenil]piperazina
EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
- 15 Diclorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-4-tiazol-2-ilfenil]piperazina
EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-fluorofenil]piperazina
EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-4-fluorofenil]piperazina
20 EM m/e (ESI) 375 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-pentil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-isobutil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de 1-pentil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-isobutil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-furan-3-ilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
30 EM m/e (ESI) 379 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-isobutil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-pentilpiperazina
EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de 1-isobutil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-furan-3-ilmetil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

- EM m/e (ESI) 494 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina
- EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina
- 5 EM m/e (ESI) 428 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina
 EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[4-(4-etoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
 10 Clorhidrato de 1-{4-[4-piperidin-1-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona
 EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-piperidin-1-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
 EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[4-piperidin-1-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
- 15 EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]azepano
 EM m/e (ESI) 452 (MH⁺).
Clorhidrato de cis-4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-2,6-dimetilmorfolina
 EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).
 20 Clorhidrato de 1-[4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidin-4-carbonitrilo
 EM m/e (ESI) 451 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]-4-propilpiperazina
- 25 EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
Clorhidrato de (R)-1-butil-4-[4-(3-etoxipirrolidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[4-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).
 30 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
 EM m/e (ESI) 415 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[4-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
- 35 EM m/e (ESI) 375 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-(4-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
 EM m/e (ESI) 417 (MH⁺).

- Clorhidrato de 1-[5-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 361 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[5-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 375 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 1-[5-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
EM m/e (ESI) 417 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)benzotrilo
EM m/e (ESI) 382 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)benzotrilo
10 EM m/e (ESI) 424 (MH⁺).
- Diclorhidrato de 1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-4-tiazol-2-ilfenil]piperazina
EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[3-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de metilamida del ácido 2-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropanocarboxílico
EM m/e (ESI) 412 (MH⁺).
- Clorhidrato de dimetilamida del ácido cis-2-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil}ciclopropanocarboxílico
20 EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(1-metilciclopropilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 343 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(3,5-dimetilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 329 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-trifluorometilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- 1-{4-[2-(4-t-Butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}butan-1-ona
30 EM m/e (ESI) 393 (MNa⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-fenilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 377 (MH⁺).
- Clorhidrato del éster metílico del ácido 3-[4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]propiónico
EM m/e (ESI) 443 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato del éster etílico del ácido [4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenoxi]acético
EM m/e (ESI) 459 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]-4-ciclopropilmetilpiperazina

- EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]-4-propilpiperazina
- EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[4-(4-t-butilciclohexil)-5-(4-butilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil]morfolina
- 5 EM m/e (ESI) 472 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-5-metoxi-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 500 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)-5-metoxifenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 514 (MH⁺).
 10 Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)-5-metoxi-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-ciclopropilmetilpiperazina
- EM m/e (ESI) 498 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 385 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-5-metoxifenil]piperazina
- 15 EM m/e (ESI) 387 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohexil)-5-metoxifenil]-4-propilpiperazina
- EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[5-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 385 (MH⁺).
 20 Clorhidrato de 1-[5-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-propilpiperazina
- EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[5-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
- EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[5-(4,4-dietilciclohexil)-2-metoxi-4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
- 25 EM m/e (ESI) 458 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metoxifenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 359 (MH⁺).
 30 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]-4-propilpiperazina
- EM m/e (ESI) 343 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metoxifenil]-4-propilpiperazina
- EM m/e (ESI) 345 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]piperazina
- 35 EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metoxifenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 357 (MH⁺).

- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
EM m/e (ESI) 399 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metoxifenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
EM m/e (ESI) 401 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]-4-pentilpiperazina
EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[5-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 383 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[5-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
10 EM m/e (ESI) 385 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-(2-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil)piperazina
EM m/e (ESI) 353 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-(2-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil)piperazina
EM m/e (ESI) 351 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-(2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil)piperazina
EM m/e (ESI) 353 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(2-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
EM m/e (ESI) 395 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-(2-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil)piperazin-1-il]butan-2-ona
20 EM m/e (ESI) 367 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-(2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil)piperazin-1-il]butan-2-ona
EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]piperazin-1-il]butan-2-ona
EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de [2-metoxi-4-(4-propilpiperazin-1-il)-5-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]dimetilamina
EM m/e (ESI) 416 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil]morfolina
EM m/e (ESI) 424 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil]morfolina
30 EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil]morfolina
EM m/e (ESI) 436 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[3-espiro[4.5]dec-7-en-8-il-4-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 480 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-espiro[4.5]dec-8-ilfenil]morfolina
EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-espiro[4.5]dec-7-8-ilfenil]morfolina

- EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-{3-espiro[4.5]dec-8-il-4-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]fenil}morfolina
- EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-(4-morfolin-4-il-2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil)piperazin-1-il]butan-2-ona
- 5 EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil]-4-propilpiperazina
 EM m/e (ESI) 452 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil]-4-pentilpiperazina
 EM m/e (ESI) 480 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
 EM m/e (ESI) 508 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil]piperazina
- 15 EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
 EM m/e (ESI) 510 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-{4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil]piperazin-1-il}butan-2-ona
 EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
Clorhidrato de [2-metoxi-4-(4-pentilpiperazin-1-il)-5-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]dimetilamina
 EM m/e (ESI) 444 (MH⁺).
Clorhidrato de [4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-2-metoxi-5-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]dimetilamina
 EM m/e (ESI) 428 (MH⁺).
Clorhidrato de [2-metoxi-4-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]-5-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]dimetilamina
- 25 EM m/e (ESI) 472 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-(4-piperidin-1-il-2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 436 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-propil-4-(4-pirrolidin-1-il-2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 410 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-(4-pirrolidin-1-il-2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 422 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[5-metoxi-4-pirrolidin-1-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
 EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
Clorhidrato de cis-2,6-dimetil-4-[4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-espiro[4.5]dec-8-ilfenil]morfolina
- 35 EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
Clorhidrato de cis-4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-espiro[4.5]dec-8-ilfenil]-2,6-dimetilmorfolina
 EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).

- Clorhidrato de cis-4-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-espiro[4.5]dec-8-ilfenil]-2,6-dimetilmorfolina
EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[2-etoxi-4-(4-pentilpiperazin-1-il)-5-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 498 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 4-[2-etoxi-4-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]-5-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 526 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[2-etoxi-4-(4-propilpiperazin-1-il)-5-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 472 (MH⁺).
- 10 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina
EM m/e (ESI) 352 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-propil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina
EM m/e (ESI) 342 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-propil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperidina
15 EM m/e (ESI) 340 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperidina
EM m/e (ESI) 354 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperidina
EM m/e (ESI) 352 (MH⁺).
- 20 Clorhidrato de 1-(2-fluoroetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina
EM m/e (ESI) 346 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(3-fluoropropil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina
EM m/e (ESI) 360 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(4-fluorobutil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina
25 EM m/e (ESI) 374 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina
EM m/e (ESI) 366 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina
EM m/e (ESI) 370 (MH⁺).
- 30 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina
EM m/e (ESI) 368 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
EM m/e (ESI) 358 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[4-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina
35 EM m/e (ESI) 372 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina
EM m/e (ESI) 370 (MH⁺).

- Clorhidrato de 4-[4-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1-propilpiperidina
EM m/e (ESI) 360 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[4-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina
EM m/e (ESI) 374 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina
EM m/e (ESI) 372 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-propil-3-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]pirrolidina
EM m/e (ESI) 326 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-3-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]pirrolidina
10 EM m/e (ESI) 340 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-3-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]pirrolidina
EM m/e (ESI) 338 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-propil-3-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]pirrolidina
EM m/e (ESI) 328 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de 1-butil-3-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]pirrolidina
EM m/e (ESI) 342 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-3-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]pirrolidina
EM m/e (ESI) 340 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[5-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperidina
20 EM m/e (ESI) 370 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[5-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1-propilpiperidina
EM m/e (ESI) 360 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[5-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina
EM m/e (ESI) 372 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de 1-propil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]azepano
EM m/e (ESI) 354 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]azepano
EM m/e (ESI) 368 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]azepano
30 EM m/e (ESI) 366 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-propil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]azepano
EM m/e (ESI) 356 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]azepano
EM m/e (ESI) 370 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]azepano
EM m/e (ESI) 368 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[3-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

- EM m/e (ESI) 358 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[3-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]1,2,3,6-tetrahidropiridina
- EM m/e (ESI) 370 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1-propilpiperidina
- 5 EM m/e (ESI) 360 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[3-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina
- EM m/e (ESI) 374 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[3-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina
- EM m/e (ESI) 372 (MH⁺).
 10 Clorhidrato de 1-butil-4-[2-fluoro-6-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina
- EM m/e (ESI) 374 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 355 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-5-fluorofenil]piperazina
- 15 EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-5-trifluorometilfenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 425 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[5-t-butil-2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 413 (MH⁺).
 20 Ácido [4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]acético
- EM m/e (ESI) 413(M⁺).
1-[4-[2-(4-t-Butilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-il]butan-1-ona
- EM m/e (ESI) 391 (MNa⁺).
Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-il}-N,N-dimetilacetamida
- 25 EM m/e (ESI) 384 (MH⁺).
1-[2-(4-t-Butilciclohexil)fenil]-4-(propano-1-sulfonil)piperazina
- EM m/e (ESI) 429 (MNa⁺).
Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}-1-feniletanona
- EM m/e (ESI) 419 (MH⁺).
 30 Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-piperidin-1-ilfenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-5-metoxi-4-piperidin-1-ilfenil]piperazina
- 35 EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[5-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil]-2,6-cis-dimetilmorfolina
- EM m/e (ESI) 500 (MH⁺).

- Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)-4-(piperidin-1-il)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
- 1-[4-[2-(4-t-Butilciclohexil)-5-metoxi-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazin-1-il]butan-1-ona
EM m/e (ESI) 514 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)-5-metoxi-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
EM m/e (ESI) 542 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)-5-metoxi-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 486 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
10 EM m/e (ESI) 427 (MH⁺).
- Clorhidrato de [5-(4,4-dietilciclohexil)-2-metoxi-4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil]dimetilamina
EM m/e (ESI) 416 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[5-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-pentilpiperazina
EM m/e (ESI) 399 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de 1-[5-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-pentilpiperazina
EM m/e (ESI) 401 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-pentil-4-(2-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil)piperazina
EM m/e (ESI) 367 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-pentil-4-(2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil)piperazina
20 EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metoxifenil]piperazin-1-il]butan-2-ona
EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-(4-morfolin-4-il-2-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil)piperazin-1-il]butan-2-ona
EM m/e (ESI) 452 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de 4-[4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-espiro[4.5]dec-8-ilfenil]morfolina
EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-(4-(4-pentilpiperazin-1-il)-3-espiro[4.5]dec-8-ilfenil]morfolina
EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil]piperazina
30 EM m/e (ESI) 464 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-[4-(4-metoxipiperazin-1-il)-2-espiro[4.5]dec-7-en-8-ilfenil]piperazin-1-il]butan-2-ona
EM m/e (ESI) 480 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil]-4-pentilpiperazina
EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil]piperazina
EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-(4-piperidin-1-il-2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil)piperazina

- EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-(4-piperidin-1-il-2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
 EM m/e (ESI) 480 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-(4-pirrolidin-1-il-2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
- 5 EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[5-metoxi-4-pirrolidin-1-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
Clorhidrato de cis-2,6-dimetil-4-{3-espiro[4.5]dec-8-il-4-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]fenil}morfolina
 EM m/e (ESI) 510 (MH⁺).
- 10 Clorhidrato de 4-[2-etoxi-4-(4-pentilpiperazin-1-il)-5-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina
 EM m/e (ESI) 500 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-2-etoxi-5-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina
 EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-propil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)-5-trifluorometilfenil]piperazina
- 15 EM m/e (ESI) 409 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)-5-trifluorometilfenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 421 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-5-trifluorometilfenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 423 (MH⁺).
- 20 Clorhidrato de 1-propil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina
 EM m/e (ESI) 340 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina
 EM m/e (ESI) 354 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina
- 25 EM m/e (ESI) 368 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[5-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-1-propilpiperidina
 EM m/e (ESI) 358 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[3-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina
 EM m/e (ESI) 372 (MH⁺).
- 30 Clorhidrato de 1-butil-4-[2-fluoro-6-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina
 EM m/e (ESI) 372 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-4,5-dimetoxifenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 417 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-6-metoxifenil]piperazina
- 35 EM m/e (ESI) 387 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-5-metoxifenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 385 (MH⁺).

- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-4-t-butilciclohexil]-5-etoxifenil]piperazina
EM m/e (ESI) 401 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 313 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 329 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 315 (MH⁺).
- 1-[4-[2-(4,4-Dimetilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]butan-1-ona
10 EM m/e (ESI) 343 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-(2-ciclohex-1-enilfenil)piperazina
EM m/e (ESI) 299 (MH⁺).
- Clorhidrato de {4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}acetoniitrilo
EM m/e (ESI) 340 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de 2-{4-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-morfolin-4-ilfenil]piperazin-1-il}-N-etilacetamida
EM m/e (ESI) 469 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-pentilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
20 EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-propilpiperazin-1il)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 428 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohexil)-4-[4-(3-metilbutil)piperazin-1-il]fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohexil)-4-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-(2-etoxietil)piperazina
EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)fenil]-4-(2-etoxietil)piperazina
30 EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-[4-(3-metilbutil)piperazin-1-il]fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)piperazina
EM m/e (ESI) 385 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-(2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina

- EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
 EM m/e (ESI) 397 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]piperazina
- 5 EM m/e (ESI) 412 (MH⁺).
Clorhidrato de [4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]dimetilamina
 EM m/e (ESI) 372 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
 EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
- 10 Clorhidrato de 1-propil-4-(2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 311 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-(2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 323 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-propil-4-(2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)piperazina
- 15 EM m/e (ESI) 313 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-(2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 325 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-(2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)-4-(tetrahidropiran-4-metil)piperazina
 EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- 20 Clorhidrato de 1-butil-4-(2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 327 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-(2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)piperazin-1-il]butan-2-ona
 EM m/e (ESI) 341 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-pentil-4-(2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)piperazina
- 25 EM m/e (ESI) 339 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-pentil-4-(2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 341 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
- 30 Clorhidrato de 1-butil-4-[4-(4-etoxipiperidin-1-il)-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-(4-piperidin-1-il-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)piperazina
 EM m/e (ESI) 410 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]-4-pentilpiperazina
- 35 EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]-4-propilpiperazina
 EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).

- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
EM m/e (ESI) 498 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 1-butil-4-(4-pirrolidin-1-il-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)piperazina
EM m/e (ESI) 396 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(4-piperidin-1-il-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 396 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-(4-piperidin-1-il-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)piperazina
10 EM m/e (ESI) 408 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(4-piperidin-1-il-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
EM m/e (ESI) 452 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(2-etoxietil)-4-(4-piperidin-1-il-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)piperazina
EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de 1-(2-metoxietil)-4-(4-piperidin-1-il-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)piperazina
EM m/e (ESI) 412 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).
- Clorhidrato de cis-2,6-dimetil-4-[4-(4-pentilpiperazin-1-il)-3-espiro[2.5]oct-6-ilfenil]morfolina
20 EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
- Clorhidrato de cis-4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-espiro[2.5]oct-6-ilfenil]-2,6-dimetilmorfolina
EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
- Clorhidrato de cis-4-[4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-3-espiro[2.5]oct-6-ilfenil]-2,6-dimetilmorfolina
EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de cis-2,6-dimetil-4-{3-espiro[2.5]oct-6-il-4-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]fenil}morfolina
EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil]-4-pentilpiperazina
EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-(2-ciclopent-1-enilfenil)piperazina
30 EM m/e (ESI) 285 (MH⁺).
- Clorhidrato de 2-metil-1-{4-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil}piperazin-1-il}propan-2-ol
EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).
- Éster etílico del ácido 4-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-carboxílico
EM m/e (ESI) 343 (MH⁺).
- 35 1-[4-[2-(4,4-Dimetilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-il]butan-1-ona
EM m/e (ESI) 341 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-ciclohex-1-enilfenil]morfolina

- EM m/e (ESI) 384 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-(2-metoxietil)piperazina
- EM m/e (ESI) 331 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-{3-(4-t-butilciclohexil)-4-[4-(4,4,4-trifluorobutil)piperazin-1-il]fenil}morfolina
- 5 EM m/e (ESI) 496 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-{3-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-[4-(4,4,4-trifluorobutil)piperazin-1-il]fenil}morfolina
- EM m/e (ESI) 494 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-isobutilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
- EM m/e (ESI) 442 (MH⁺).
 10 Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-ciclohexilmetilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
- EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-{3-(4-t-butilciclohexil)-4-[4-(2-etilbutil)piperazin-1-il]fenil}morfolina
- EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[4-(2-espiro[2.5]oct-5-en-6-ilfenil)piperazin-1-il]butan-2-ona
- 15 EM m/e (ESI) 339 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-espiro[2.5]oct-6-ilfenil]morfolina
- EM m/e (ESI) 412 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]-4-isobutilpiperazina
- EM m/e (ESI) 456 (MH⁺).
 20 Clorhidrato de 1-pentil-4-(4-piperidin-1-il-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)piperazina
- EM m/e (ESI) 424 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-isobutil-4-(4-piperidin-1-il-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)piperazina
- EM m/e (ESI) 410 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclobutilmetil-4-(4-piperidin-1-il-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)piperazina
- 25 EM m/e (ESI) 422 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]-4-(2-etoxietil)piperazina
- EM m/e (ESI) 472 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]-4-(2-metoxietil)piperazina
- EM m/e (ESI) 458 (MH⁺).
 30 Clorhidrato de cis-2,6-dimetil-4-[4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-espiro[2.5]oct-6-ilfenil]morfolina
- EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
Clorhidrato de cis-4-[4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-3-espiro[2.5]oct-6-ilfenil]-2,6-dimetilmorfolina
- EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-isobutil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil]piperazina
- 35 EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil]piperazina
- EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).

- Clorhidrato de 1-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
EM m/e (ESI) 482 (MH⁺).
- 1-(4-Bromo-2-espiro[2.5]oct-6-ilfenil)-4-butilpiperazina
EM m/e (ESI) 405 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 1-butil-4-(2-ciclopentilfenil)piperazina
EM m/e (ESI) 287 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(2-ciclopentilfenil)-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 273 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(2-ciclopentilfenil)-4-ciclopropilmetilpiperazina
EM m/e (ESI) 285 (MH⁺).
- 10 1-[4-{2-(4-t-Butilciclohexil)fenil}piperazin-1-il]-2-ciclohexiletanona
EM m/e (ESI) 425 (MH⁺).
- Clorhidrato de 2-[4-{2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil}piperazin-1-il]ciclohexanona
EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de 3-[4-{2-(4-t-butilciclohexil)fenil}piperazin-1-il]piperidin-2-ona
EM m/e (ESI) 398 (MH⁺).
- Clorhidrato de 2-[4-{2-(4-t-butilciclohexil)fenil}piperazin-1-il]-N-(2-fluoroetil)acetamida
EM m/e (ESI) 404 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-{3-(4-t-butilciclohexil)-4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]fenil}morfolina
EM m/e (ESI) 444 (MH⁺).
- 20 Clorhidrato de 2-[4-{2-(4-t-butilciclohexil)fenil}piperazin-1-il]-1-feniletanol
EM m/e (ESI) 421 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-morfolin-4-ilfenil]piperazin-1-il]butan-2-ona
EM m/e (ESI) 454 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 448 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohexil)-4-[4-[2-(tetrahidropiran-4-il)etil]piperazin-1-il]fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 498 (MH⁺).
- 30 Clorhidrato de 1-[4-bromo-2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-butilpiperazina
EM m/e (ESI) 435 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[5-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil]morfolina
EM m/e (ESI) 472 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohexil)-4-[4-(2-etilbutil)piperazin-1-il]fenil]morfolina
EM m/e (ESI) 470 (MH⁺).
- Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-isobutilpiperazin-1-il)fenil]morfolina

- EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-(3-metilbutil)piperazina
- EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
- 5 EM m/e (ESI) 399 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-(3-metilsulfanilpropil)piperazina
 EM m/e (ESI) 389 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-tiofen-3-ilmetilpiperazina
 EM m/e (ESI) 397 (MH⁺).
- 10 Clorhidrato de 4-[5-(4-t-butilciclohexil)-2-metoxi-4-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]fenil]morfolina
 EM m/e (ESI) 514 (MH⁺).
Diclorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]-1-metilpiperazina
 EM m/e (ESI) 455 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[4-(4-t-butilciclohexil)-3-[4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazin-1-il]fenil]morfolina
- 15 EM m/e (ESI) 484 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohexil)-4-(4-ciclopentilmetilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
 EM m/e (ESI) 468 (MH⁺).
Clorhidrato de 4-[3-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-ciclopentilmetilpiperazin-1-il)fenil]morfolina
 EM m/e (ESI) 466 (MH⁺).
- 20 Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-ciclopentilmetilpiperazina
 EM m/e (ESI) 383 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-metilpiperidin-1-il)fenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)fenil]-4-pentilpiperazina
- 25 EM m/e (ESI) 369 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-5-pirrolidin-1-ilfenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 424 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)-5-pirrolidin-1-ilfenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
- 30 Clorhidrato de 1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)fenil]piperazina
 EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-(2-espiro[5.5]undec-2-en-3-ilfenil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina
 EM m/e (ESI) 409 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina
- 35 EM m/e (ESI) 438 (MH⁺).
Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-furan-2-ilmetilpiperazina
 EM m/e (ESI) 464 (MH⁺).

- Clorhidrato de N-etil-2-[4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]acetamida
EM m/e (ESI) 499 (MH⁺).
- [4-[2-(4,4-Dietilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]morfolin-4-ilmetanona
EM m/e (ESI) 414 (MH⁺).
- 5 Clorhidrato de 1-[4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]azepano
EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]azocano
EM m/e (ESI) 440 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-piperidin-1-ilfenil]-4-furan-3-ilmetilpiperazina
10 EM m/e (ESI) 436 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-[2-(4-etilciclohex-3-enil)-4-morfolin-4-ilfenil]piperazin-1-il]butan-2-ona
EM m/e (ESI) 426 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[4-(4-bromopiperidin-1-il)-2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 504 (MH⁺).
- 15 Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-[1,3,4]oxadizaol-2-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 421 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-ciclohexilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
20 EM m/e (ESI) 397 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-(2-etilbutil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 385 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-[5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-propilpiperazina
EM m/e (ESI) 409 (MH⁺).
- 25 Clorhidrato de 1-metil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 315 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-etil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
EM m/e (ESI) 329 (MH⁺).
- Clorhidrato de 1-piridin-4-ilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina
30 EM m/e (ESI) 392 (MH⁺).
- Clorhidrato de 3-(4-propilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenol
EM m/e (ESI) 359 (MH⁺).
- Clorhidrato de 3-(4-butilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenol
EM m/e (ESI) 373 (MH⁺).
- 35 Clorhidrato de 3-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenol
EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).
- Diclorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[4-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

EM m/e (ESI) 462 (MH⁺).

Clorhidrato del ácido 2-[4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil]ciclopropanocarboxílico

EM m/e (ESI) 399 (MH⁺).

Clorhidrato de 1-(2-metanosulfoniletil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

5 EM m/e (ESI) 407 (MH⁺).

Clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-[1,4]diazepano

EM m/e (ESI) 367 (MH⁺).

Clorhidrato de 1-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina

EM m/e (ESI) 397 (MH⁺).

10 Diclorhidrato de metil-[2-[4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]etil]amina

EM m/e (ESI) 358 (MH⁺).

Diclorhidrato de dimetil-[2-[4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]etil]amina

EM m/e (ESI) 372 (MH⁺).

Clorhidrato de 2-propil-5-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

15 EM m/e (ESI) 353 (MH⁺).

Clorhidrato de 2-ciclopropilmetil-5-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

EM m/e (ESI) 365 (MH⁺).

Clorhidrato de 1-[4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-ilmetil]ciclopropanol

EM m/e (ESI) 371 (MH⁺).

20 Clorhidrato de 1-(tetrahidropiran-4-il)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

EM m/e (ESI) 385 (MH⁺).

Clorhidrato de 1-[4-fluorometil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina

EM m/e (ESI) 375 (MH⁺).

Clorhidrato de 1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-[2-(3,3,4,4-tetrametilciclopent-1-enil)fenil]piperazina

25 EM m/e (ESI) 383 (MH⁺).

Diclorhidrato de 2-[4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il]-N-piridin-2-ilacetamida

EM m/e (ESI) 435 (MH⁺).

(Ejemplo de prueba 1) Evaluación de compuestos en el sistema de adhesión de células de Jurkat

<Inmovilización de fibronectina humana en placa de 96 pocillos>

30 Se diluyó fibronectina humana (Becton Dickinson Biosciences) con solución salina tamponada con fosfato (abreviada en lo sucesivo PBS; Sigma) a 0,1-0,01 µg/ml, y la disolución diluida se añadió a una placa de 96 pocillos (Becton Dickinson) a 50 µl/pocillo, y se dejó reposar durante la noche a 4 °C. Al día siguiente, el sobrenadante se eliminó de la placa, y entonces se añadió a la misma PBS que contenía 1 % de albúmina de suero bovino (abreviada en lo sucesivo BSA; Sigma) a 100 µl/pocillo y la incubación se realizó a 37 °C durante 2 horas en una estufa de incubación de CO₂ (Hirasawa).

35 de CO₂ (Hirasawa).

<Ensayo de adhesión>

Se eliminó el sobrenadante de cada placa y se añadieron células Jurkat suspensas en RPMI-1640 (Sigma) que contenía 1 mg/ml de BSA a 80 µl/pocillo para 2,5 x 10⁵ células/pocillo. El compuesto diluido a diferentes concentraciones con RPMI-1640 que contenía 1 mg/ml BSA se añadió inmediatamente a 10 µl/pocillo, y entonces se añadió miristato-acetato de forbol 100 nM (abreviado en lo sucesivo PMA; Sigma) en RPMI-1640 que contenía 1 mg/ml de BSA a 10 µl/pocillo y la placa se incubó en una estufa de incubación con CO₂ a 37 °C durante 45-60

40

5 minutos. Se eliminó el sobrenadante de la placa y cada pocillo se lavó varias veces con 100 µl/pocillo de RPMI-1640, después de lo cual se añadieron tampón citrato 50 mM (pH 5,0) que contenía *p*-nitrofenol-*N*-acetil-β-D-glucosaminida 3,75 mM (Sigma) y 0,25 % de Triton X-100 (Sigma) a 60 µl/pocillo, y la mezcla se dispuso en una estufa de incubación de CO₂ y se incubó a 37 °C durante 45 minutos. Después de la incubación, se añadió tampón glicina 50 mM (pH 10,4) que contenía EDTA 5 mM a 90 µl/pocillo, y se midió la absorbancia a 405 nm con un lector de microplacas automático EL340 (BIO-TEK) para determinar la cifra de células adheridas. Se registró la concentración de cada compuesto que inhibió el aumento en el número de células adheridas por la estimulación por PMA al 50 % como la CI₅₀ (µM).

[Tabla 1]

Ejemplo	CI ₅₀ (µM)	Ejemplo	CI ₅₀ (µM)
1	4,5	20	7,7
7	2,5	22	2,2
8	2,2	28	3,1
9	3,1	30	5,5
10	4,7	31	4,5
12	3,1	32	3,6
13	3,9	47	5,0
14	4,9	48	7,9
15	2,3	69	3,6
17	6,1	85	6,4
18	2,6	103	4,5
19	6,2	117	4,7

10 (Ejemplo de prueba 2) Evaluación de los compuestos en el sistema de adhesión de neutrófilos de la sangre periférica humana

<Preparación de neutrófilos de la sangre periférica humana>

15 A un tubo de centrifugación de plástico que contenía 100 unidades de heparina sódica (Shimizu Pharmaceutical) se añadieron 25 ml de sangre fresca muestreada de un ser humano sano. Después de añadir y mezclar con la misma 8 ml de solución salina fisiológica (Otsuka Pharmaceutical) que contenía 6 % de dextrano (Nacalai), la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 45 minutos para la sedimentación de los eritrocitos. El sobrenadante resultante se transfirió a otro tubo de centrifugación de plástico y se combinó con un volumen equivalente de solución salina tamponada con fosfato (abreviada en lo sucesivo PBS; Sigma), y entonces se centrifugó a 1600 rpm durante 7 minutos a temperatura ambiente. Se suspendió la fracción de hematocito obtenida en 4 ml de PBS, y la suspensión se superpuso sobre 4 ml de Ficoll-Paque™ PLUS (Amersham Biosciences). El líquido bicapa resultante se centrifugó a 2000 rpm durante 30 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual el sobrenadante se eliminó y el precipitado se suspendió en 10 ml de PBS y se centrifugó a 1200 rpm durante 7 minutos, y se eliminó el sobrenadante. El precipitado resultante se suspendió en 0,5 ml de PBS otra vez, y entonces se añadieron 10 ml de agua destilada (Otsuka Pharmaceutical), se añadieron inmediatamente 0,5 ml de una disolución acuosa que contenía NaCl 3 M para restaurar la isotonicidad, la mezcla se centrifugó a 1200 rpm durante 7 minutos, y el precipitado obtenido se suspendió en PBS que contenía 1 mg/ml de albúmina de suero bovino (abreviada en lo sucesivo BSA; Sigma) otra vez y se guardó en hielo hasta que se usó para el experimento.

<Marcado fluorescente de neutrófilos de sangre periférica humana>

30 Los neutrófilos obtenidos se suspendieron en PBS que contenía 1 mg/ml de BSA a 2×10^7 células/ml. Se añadió BCECF-AM (Dojin) a una concentración final de 5 µM, y la mezcla se incubó a 37 °C durante 45 minutos. Entonces se aclaró dos veces con PBS que contenía 1 mg/ml de BSA por centrifugación, se suspendió otra vez en PBS que contenía 1 mg/ml de BSA a 5×10^7 células/ml, y se guardó en hielo hasta uso.

<Preparación de placa inmovilizada de HUVEC>

Se suspendieron células endoteliales de la vena umbilical humana (abreviadas en lo sucesivo HUVEC) en medio MCDB 131 (Chlorella Industries) que contenía 10 % de suero de ternero fetal y 30 µg/ml de suplemento de crecimiento de células endoteliales (Becton Dickinson Bioscience). La suspensión se añadió a 7,5 x 10³ células/pocillo a una placa de 96 pocillos (Iwaki) inmovilizada con colágeno de tipo I, y se cultivó durante 3 días en una estufa de incubación de CO₂ (Hirasawa). Tras confirmarse la confluencia de las células, el sobrenadante se desechó, la placa se aclaró dos veces con PBS, y a continuación se añadió PBS que contenía 0,1 % de glutaraldehído (Kanto Kagaku) a 100 µl/pocillo y las HUVEC se inmovilizaron durante 5 minutos. El sobrenadante se desechó y la placa se lavó dos veces con PBS, y a continuación se añadió PBS a 100 µl/pocillo y la mezcla se almacenó a 4 °C hasta uso.

10 <Ensayo de adhesión>

A 6,5 ml de medio RPMI-1640 (Sigma) que contenía 1 mg/ml de BSA se añadieron 0,5 ml de una suspensión de neutrófilos marcados con BCECF-AM a 5 x 10⁷/ml guardada en hielo, que se mezcló, y la mezcla se añadió a 80 µl/pocillo a una placa inmovilizada de HUVEC. A esta placa se añadieron inmediatamente 10 µl/pocillo de una disolución del compuesto diluido a diferentes concentraciones con RPMI-1640 que contenía 1 mg/ml de BSA, y 10 µl/pocillo de miristato-acetato de forbol 100 nM (abreviado en lo sucesivo PMA; Sigma) en RPMI-1640 que contenía 1 mg/ml de BSA, y la mezcla se incubó en una estufa de incubación de CO₂ a 37 °C durante 45 minutos. El sobrenadante se eliminó de la placa, que entonces se lavó varias veces con RPMI-1640 a 100 µl/pocillo, y entonces se añadió PBS que contenía 0,1 % de NP-40 (Calbiochem) a la misma a 100 µl/pocillo y la intensidad fluorescente se midió con un contador multi-marca ARVOTMSX 1420 (Wallac) para determinar el número de células adheridas. Se registró la concentración de cada compuesto que inhibió el aumento en el número de células adheridas por la estimulación por PMA al 50 % como la CI₅₀ (µM).

[Tabla 2]

Ejemplo	CI ₅₀ (µM)	Ejemplo	CI ₅₀ (µM)
1	9,1	20	6,1
7	9,8	22	18,1
8	22,5	28	8,5
9	6,7	30	16,9
10	15,6	31	9,5
12	18,3	32	7,0
13	53,9	47	11,8
14	19,7	48	4,9
15	21,0	69	9,4
17	17,9	85	16,4
18	12,1	103	19,3
19	11,6	117	7,1

25 (Ejemplo de prueba 3) Evaluación de los compuestos en el modelo de infiltración de neutrófilos del colon inducida por oxazolona

<Sensibilización con oxazolona>

Se rasuraron ratones Balb/c macho de cinco a seis semanas de edad (Charles River Japan) en el abdomen a un área de aproximadamente 2 cm cuadrados. Se aplicó una disolución al 100 % de etanol que contenía 3 % de 4-etoximetileno-2-fenil-2-oxazolin-5-ona (denominada en lo sucesivo "oxazolona"; Sigma) a 150 µl sobre el abdomen de cada ratón.

<Preparación de emulsión que contiene oxazolona>

Se añadió agua destilada (Otsuka Pharmaceutical) en un volumen equivalente al 100 % de aceite de cacahuete (Kanto Kagaku) que contenía 1 % de oxazolona, y los componentes se mezclaron vigorosamente con una jeringuilla de vidrio (Top Co.), para preparar una emulsión que contenía 0,5 % de oxazolona.

<Inducción con oxazolona>

Los ratones ayunaron el 3º día después de la sensibilización con oxazolona, y se inyectaron con 100 µl de la emulsión que contenía 0,5 % de oxazolona preparada en la forma descrita anteriormente por vía intrarrectal en un sitio aproximadamente 3 cm desde el ano bajo anestesia con éter en el 4º día.

5 <Ensayo de neutrófilos infiltrantes del colon>

Cada compuesto se suspendió o disolvió en una disolución acuosa que contenía 0,5 % de metilcelulosa (Wako), y se administró por vía oral a 30 mg/kg 30 minutos antes de la inyección intrarrectal de emulsión de oxazolona. Cuatro horas después de la inyección intrarrectal de oxazolona, los ratones se sacrificaron por dislocación cervical, y se extirparon los cólones, se diseccionaron en la dirección longitudinal, se lavaron con solución salina fisiológica, y se transfirieron a tubos de centrifugación de plástico enfriados con hielo. Después de añadir 1 ml de tampón fosfato de potasio 50 mM (abreviado en lo sucesivo KPB) (pH 6,0) al tubo, y los tejidos se homogeneizaron con PHYSCOTRON (Microtec Niton Co., Ltd.), se añadieron 2 ml de KPB 50 mM (pH 6,0) y la mezcla se centrifugó a 3000 rpm, 4 °C durante 10 minutos y se eliminó el sobrenadante. Al precipitado resultante se añadió 1 ml de KPB 50 mM (pH 6,0) que contenía 0,5 % de bromuro de hexadeciltrimetil-amonio (Sigma), y se congeló-descongeló 3 a 5 veces usando nitrógeno líquido y agua caliente, se centrifugó a 3000 rpm, 4 °C durante 10 minutos, dando un sobrenadante. La actividad enzimática de la mieloperoxidasa en el sobrenadante se ensayó del siguiente modo. Específicamente, a 10 µl del sobrenadante obtenido se añadieron 200 µl de KPB 50 mM (pH6,0) que contenía 0,017 % de o-dianisidina (Sigma) y 0,0005 % de peróxido de hidrógeno (Wako), incubado a 37 °C, y se midió continuamente el cambio en la absorbancia a 450 nm durante 1 minuto usando un lector de microplacas automático EL340 (BIO-TEK) en modo cinético. Las unidades fueron la tasa de cambio en la absorbancia por minuto (mO.D./min.). Con respecto al efecto de cada compuesto, la tasa inhibitora (%) con respecto al grupo de control de oxazolona, es decir, el grupo inyectado con oxazolona/libre de compuesto, se mostró en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Ejemplo	Tasa inhibitora (%)	Ejemplo	Tasa inhibitora (%)
1	45	17	30
7	37	18	50
8	22	19	53
9	35	20	38
10	73	22	28
12	34	28	48
13	13	30	23
14	64	31	38
15	40	32	51

25 (Ejemplo de prueba 4) Evaluación de los compuestos en el modelo de colitis inducida por DSS

Se alimentó libremente una disolución al 1-3 % de sulfato sódico de dextrano (abreviado en lo sucesivo DSS; ICN) en agua purificada (Otsuka Pharmaceutical) a ratones Balb/c macho de 6 a 7 semanas de edad (Charles River Japan) durante 5-7 días para inducir colitis. Se usaron el índice de actividad de la enfermedad (abreviado en lo sucesivo DAI) puntuado basándose en la dureza fecal, contenido de sangre en las heces y el cambio del peso corporal, el número de neutrófilos que infiltran el colon y la longitud del colon como índices para evaluar los compuestos. Cada compuesto se suspendió o disolvió en una disolución acuosa que contenía 0,5 % de metilcelulosa (Wako), y se administró por vía oral a 30 mg/kg una vez al día, durante 5-7 días sucesivos. Los compuestos de los Ejemplos 1, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 28, 30, 31, 32 y 34 presentaron mejora particularmente buena en comparación con el grupo de control de DSS, es decir, el grupo cargado con agua con DSS/libre de compuesto.

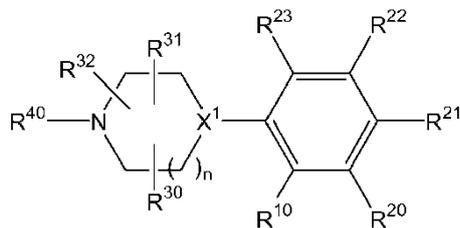
35 Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la invención tienen excelente acción inhibitora de la adhesión celular o acción inhibitora de la infiltración celular, y pueden, por tanto, servir de productos farmacéuticos que son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos para diversas enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias asociadas a la adhesión y la infiltración de leucocitos, tales como enfermedad inflamatoria del intestino (particularmente colitis ulcerosa o

enfermedad de Crohn), síndrome del intestino irritable, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, asma y dermatitis atópica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general, una sal del mismo o un hidrato de la anterior:



(1)

5 en el que R¹⁰ representa cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A1 o cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A1,

10 R²⁰, R²¹, R²² y R²³ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquil C2-7-carbonilo, nitro, amino, mono(alquil C1-6)amino, di(alquil C1-6)amino, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1, alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1 o un grupo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1,

15 R³⁰, R³¹ y R³² pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, carboxilo, alquilo C1-6, alcoxi C1-6 o alcoxi C2-7-carbonilo, o

20 dos de R³⁰, R³¹ y R³² se unen juntos para formar oxo (=O) o metileno (-CH₂-) y el otro representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, carboxilo, alquilo C1-6, alcoxi C1-6 o alcoxi C2-7-carbonilo,

25 R⁴⁰ representa alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo D1, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo E1, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo E1, alqueno C2-7 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo F1, alquilo C2-7 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo G1, mono(alquil C1-6)aminocarbonilo, carbonilo heterocíclico de 4 a 8 miembros, alcoxi C2-7-carbonilo o alquil C1-6-sulfonilo,

n representa un número entero de 0, 1 o 2, y

30 X¹ representa CH o nitrógeno,

en el que el Grupo A1 consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi C1-6, fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6 y alqueno C2-7, donde alqueno C2-7 es permisible solo en el caso de que se forme una unión espiro junto con el cicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido o el cicloalqueno de 5 a 10 miembros sustituido,

35 el Grupo B1 consiste en halógeno, alcoxi C2-7-carbonilo y carboxilo,

el Grupo C1 consiste en ciano, halógeno, alquilo C1-6 y alcoxi C1-6,

40 el Grupo D1 consiste en ciano, alcoxi C1-6, alquilo C1-6, alquil C1-6-sulfonilo, alquil C1-6-sulfinilo, di(alquil C1-6)amino, alquil C2-7-carbonilamino, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo H1, alcoxi C2-7-carbonilo, carboxilo, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, un grupo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros, un grupo de anillo arilo de 6 a 10 miembros, alquil C2-7-carbonilo, un grupo carbonilo de anillo arilo de 6 a 10 miembros, aminocarbonilo, mono(alquil C1-6)aminocarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno, mono(cicloalquilo de 3 a 8 miembros)aminocarbonilo, mono(alcoxi C2-7-alquil)aminocarbonilo, di(alquil C1-6)aminocarbonilo, mono(anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros)aminocarbonilo, carbonilo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-6, y carbonilo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros,

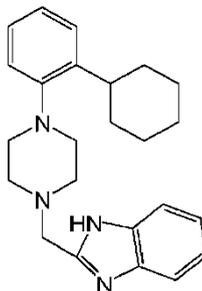
el Grupo E1 consiste en halógeno, alcoxi C1-6, oxo (=O) y alquilo C1-6,

el Grupo F1 consiste en halógeno y alcoxi C1-6,

el Grupo G1 consiste en cicloalquilo de 3 a 8 miembros, y

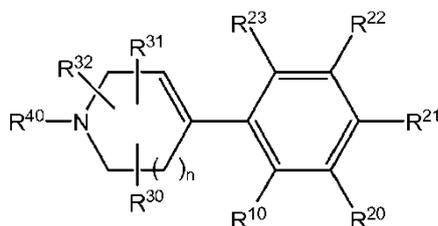
el Grupo H1 consiste en hidroxilo, haloalquilo C1-6, alquilo C1-6, alcoxi C2-7-alquilo, mono(alquil C1-6)aminocarbonilo, di(alquil C1-6)aminocarbonilo, alcoxi C2-7-carbonilo, carboxilo y cianoalquilo C2-7,

con la condición de que se exceptúe un compuesto representado por la fórmula



5

2. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general, una sal del mismo o un hidrato de la anterior:



(100)

en el que R10 representa cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A1 o cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A1,

10

R20, R21, R22 y R23 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquil C2-7-carbonilo, nitro, amino, mono(alquil C1-6)amino, di(alquil C1-6)amino, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1, alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1 o un grupo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1,

15

R30, R31 y R32 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, carboxilo, alquilo C1-6, alcoxi C1-6 o alcoxi C2-7-carbonilo, o

20

dos de R30, R31 y R32 se unen juntos para formar oxo (=O) o metileno (-CH₂-) y el otro representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, carboxilo, alquilo C1-6, alcoxi C1-6 o alcoxi C2-7-carbonilo,

R40 representa alquilo C1-10 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo D1, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo E1, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo E1, alqueno C2-7 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo F1, alqueno C2-7 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo F1, alquil C2-7-carbonilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo G1, mono(alquil C1-6)aminocarbonilo, carbonilo heterocíclico de 4 a 8 miembros, alcoxi C2-7-carbonilo o alquil C1-6-sulfonilo,

25

n representa un número entero de 0, 1 o 2, y

en el que el Grupo A1 consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi C1-6, fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6 y alqueno C2-7, donde alqueno C2-7 es permisible solo en el caso de que se forme una unión espiro junto con el cicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido o el cicloalqueno de 5 a 10 miembros sustituido,

30

el Grupo B1 consiste en halógeno, alcoxi C2-7-carbonilo y carboxilo,

el Grupo C1 consiste en ciano, halógeno, alquilo C1-6 y alcoxi C1-6,

5 el Grupo D1' consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi C1-6, alquiltio C1-6, alquil C1-6-sulfonilo, alquil C1-6-sulfinilo, mono(alquil C1-6)amino, di(alquil C1-6)amino, alquil C2-7-carbonilamino, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo H1, alcoxi C2-7-carbonilo, carboxilo, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, un grupo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros, un grupo de anillo arilo de 6 a 10 miembros, alquil C2-7-carbonilo, un grupo carbonilo de anillo arilo de 6 a 10 miembros, aminocarbonilo, mono(alquil C1-6)aminocarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno, mono(cicloalquilo de 3 a 8 miembros)aminocarbonilo, mono(alcoxi C2-7-alquil)aminocarbonilo, di(alquil C1-6)aminocarbonilo, mono(anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros)aminocarbonilo, carbonilo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-6, y carbonilo de anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros,

10 el Grupo E1 consiste en halógeno, alcoxi C1-6, oxo (=O) y alquilo C1-6,

el Grupo F1 consiste en halógeno y alcoxi C1-6,

el Grupo G1 consiste en cicloalquilo de 3 a 8 miembros, y

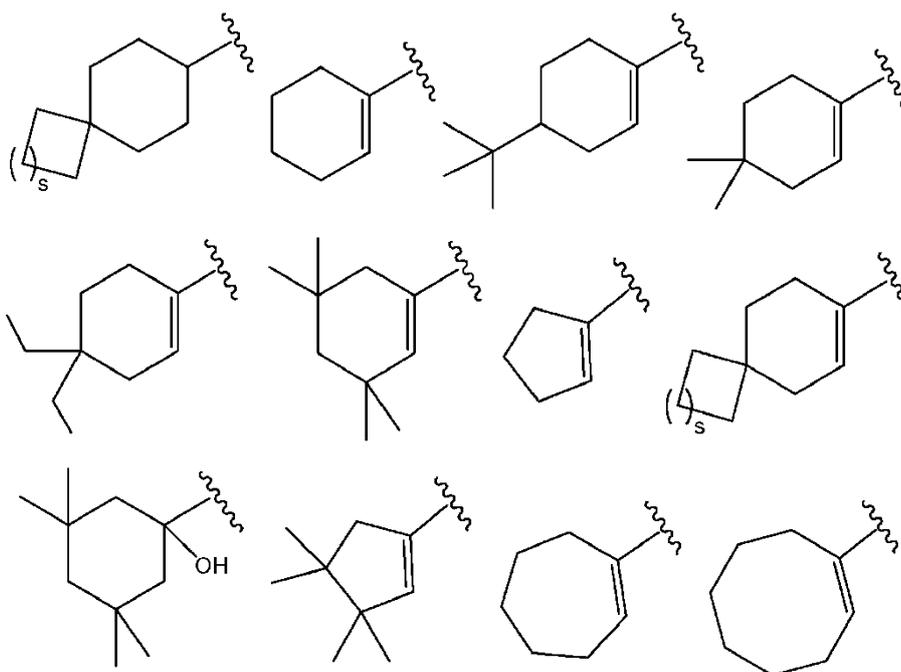
el Grupo H1 consiste en hidroxilo, haloalquilo C1-6, alquilo C1-6, alcoxi C2-7-alquilo, mono(alquil C1-6)aminocarbonilo, di(alquil C1-6)aminocarbonilo, alcoxi C2-7-carbonilo, carboxilo y cianoalquilo C2-7.

15 3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A2, o cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo A2,

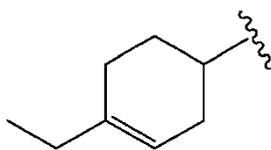
20 en el que el Grupo A2 consiste en hidroxilo, fenilo, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6 y alquileo C2-7, donde alquileo C2-7 es permisible solo en el caso de que se forme una unión espiro junto con el cicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido o el cicloalqueno de 5 a 10 miembros sustituido.

25 4. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa cicloalquilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con hidroxilo, fenilo, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno o pentametileno, o cicloalqueno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con hidroxilo, fenilo, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno o pentametileno, donde 1,2-etileno, trimetileno, tetrametileno o pentametileno es permisible solo en el caso de que se forme una unión espiro junto con el cicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido o el cicloalqueno de 5 a 10 miembros sustituido.

30 5. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R10 representa ciclohexilo, 4-t-butilciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 4,4-dietilciclohexilo, 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo, 3,5-dimetilciclohexilo, 4-fenilciclohexilo, 4-trifluorometilciclohexilo, 4-n-butilciclohexilo, ciclohexilo, 3,3,4,4-tetrametilciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o un grupo representado por la fórmula:



o



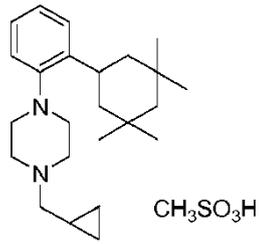
en la que s representa un número entero de 0, 1, 2 o 3.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R20, R21, R22 y R23 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquil C2-7-carbonilo, nitro, amino, mono(alquil C1-6)amino, di(alquil C1-6)amino, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1, alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1 o un grupo de anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1.
7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R20, R21, R22 y R23 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, acetilo, nitro, amino, monometilamino, dimetilamino, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1, alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo B1, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C1, donde el grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros se deriva eliminando el hidrógeno unido al nitrógeno de un heterociclo de 4 a 8 miembros, o un grupo de anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2,
- en el que el Grupo C2 consiste en alcoxi C1-6 y alquilo C1-6.
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R20, R21, R22 y R23 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, halógeno, ciano, acetilo, monometilamino, monoetilamino, dimetilamino, metilo, metoxi, etoxi, morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2, piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2, pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2, azetidín-1-ilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo.
9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que al menos dos de R20, R21, R22 y R23 son hidrógeno, y los grupos restantes, que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, halógeno, ciano, acetilo, monometilamino, monoetilamino, dimetilamino, metilo, metoxi, etoxi, morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2, piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2, pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C2, azetidín-1-ilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo.
10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que tres de R20, R21, R22 y R23 son hidrógeno, y el grupo restante es hidrógeno, flúor, ciano, dimetilamino, metilo, metoxi, morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C3, piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C3 o pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo C3,
- en el que el Grupo C3 consiste en metoxi, etoxi y metilo.
11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R30, R31 y R32 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno o alquilo C1-6, o R30 y R31 se unen juntos para formar oxo (=O) y R32 representa hidrógeno o alquilo C1-6.
12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R30, R31 y R32 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno o metilo, o R30 y R31 se unen juntos para formar oxo (=O) y R32 representa hidrógeno o metilo.
13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que todos de R30, R31 y R32 representan hidrógeno.
14. El compuesto según la reivindicación 1, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo D1, cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo E1, alqueno C2-7, alqueno C2-7 o alquil C2-7-carbonilo.
15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del Grupo D2,

en el que el Grupo D2 consiste en ciano, alcoxi C1-6, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros, mono(alquil C1-6)aminocarbonilo, di(alquil C1-6)aminocarbonilo, alquil C2-7-carbonilo, un grupo de anillo heteroarilo de 5 miembros, carbonilo heterocíclico de 4 a 8 miembros o fenilo.

- 5 16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que R40 representa n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, etilcarbonilmetilo, metoxietilo, etoxietilo, ciclopropilmetilo o tetrahidropiran-4-ilmetilo.
17. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que n representa un número entero de 1.
- 10 18. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 17, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que X1 representa nitrógeno.
19. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, seleccionado del compuesto grupo que consiste en
- 15 1-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metoxifenil]-4-pentilpiperazina,
1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina,
1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina,
1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina,
2- {4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}-N-etilacetamida,
cis-4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzonnitrilo,
trans-4-(4-t-butilciclohexil)-3-(4-butilpiperazin-1-il)benzonnitrilo,
- 20 1-butil-4-(2-ciclohexilfenil)piperazina,
1-butil-4-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]piperazina,
1- {4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona,
4-[3-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-butilpiperazin-1-il)fenil]morfolina,
1-[2-(4-t-butilciclohexil)fenil]-4-(2-metoxietil)piperazina,
- 25 1-[2-(4-t-butilciclohex-1-enil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-4-ciclopropilmetilpiperazina,
1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina,
4-[4-(4-propilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina,
1-{4-[2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-4-morfolin-4-ilfenil]piperazin-1-il}butan-2-ona,
1-propil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina,
- 30 1-butil-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina,
1-butil-4-[2-(3,5-dimetilciclohexil)fenil]piperazina,
1-[2-(4,4-dietilciclohexil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina,
4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]morfolina,
4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]morfolina,
- 35 1-[4-(4-etoxipiperidin-1-il)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina,
cis-4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-3-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-2,6-dimetilmorfolina,
4-[4-(4-pentilpiperazin-1-il)-3-espiro[2.5]oct-6-ilfenil]morfolina,
1-[3-fluoro-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]-4-propilpiperazina,
1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 40 1-butil-4-[2-(3,3,4,4-tetrametilciclopentil)fenil]piperazina,

- 1-butil-4-[2-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-etoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina,
 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina,
 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina,
 1-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona,
 5 1-(2-metoxietil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohex-1-enil)fenil]piperazina,
 1-{4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}butan-2-ona,
 1-(2-metoxietil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina,
 4-[4-(4-butilpiperazin-1-il)-5-(4,4-dietilciclohexil)-2-metoxifenil]-morfolina,
 1-butil-4-(2-espiro[4.5]dec-8-ilfenil)piperazina,
 10 1-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]-4-isobutilpiperazina,
 1-ciclopropilmetil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]piperazina,
 4-[3-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(4-isobutilpiperazin-1-il)fenil]morfolina,
 {4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazin-1-il}acetónitrilo,
 1-(2-etoxietil)-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina,
 15 (R)-1-butil-4-[2-(4,4-dietilciclohexil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)fenil]piperazina,
 1-[4-metil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-propilpiperazina,
 1-[4-metoxi-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piperazina,
 1-butil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperidina,
 1-isobutil-4-[2-(3,3,4,4-tetrametilciclopent-1-enil)fenil]piperazina, y
 20 1-[2-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)fenil]-3,3,5,5-tetrametilciclohexanol.
20. Un medicamento que comprende el compuesto según la reivindicación 1 o 2, la sal del mismo o el hidrato de la anterior.
21. Un inhibidor de la adhesión celular o inhibidor de la infiltración celular que comprende el compuesto según la reivindicación 1 o 2, la sal del mismo o el hidrato de la anterior.
- 25 22. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, la sal del mismo o el hidrato de la anterior para su uso en la terapia o la profilaxis de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmunitaria.
23. El compuesto según la reivindicación 22, en el que la enfermedad inflamatoria o enfermedad autoinmunitaria es una enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, asma o dermatitis atópica.
- 30 24. El compuesto según la reivindicación 22, en el que la enfermedad inflamatoria o enfermedad autoinmunitaria es una enfermedad inflamatoria del intestino.
25. El compuesto según la reivindicación 22, en el que la enfermedad inflamatoria o enfermedad autoinmunitaria es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.
26. Use del compuesto según la reivindicación 1 o 2, la sal del mismo o el hidrato de la anterior para la fabricación
 35 de un medicamento.
27. El compuesto según la reivindicación 1, que es metanosulfonato de 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina



28. El compuesto según la reivindicación 1, la sal del mismo o el hidrato de la anterior, en el que el compuesto es 1-ciclopropilmetil-4-[2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]piperazina

