

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 398**

51 Int. Cl.:

C07C 211/40	(2006.01)	C07C 229/16	(2006.01)
C07C 215/42	(2006.01)	C07C 233/40	(2006.01)
C07C 233/36	(2006.01)	C07C 233/62	(2006.01)
C07C 311/18	(2006.01)	C07C 235/54	(2006.01)
A61K 31/404	(2006.01)	C07C 275/24	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01)	C07D 251/54	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)	C07D 333/20	(2006.01)
C07C 215/14	(2006.01)	C07D 403/08	(2006.01)
C07C 217/74	(2006.01)	C07D 295/135	(2006.01)
C07C 223/04	(2006.01)	C07D 209/12	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2009** **E 12003857 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017** **EP 2518052**

54 Título: **Derivados de 4-aminociclohexano sustituidos**

30 Prioridad:

27.03.2008 EP 08005748

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

12.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NOLTE, BERND;
SCHRÖDER, WOLFGANG;
LINZ, KLAUS;
ENGLBERGER, WERNER;
SCHICK, HANS;
GRAUBAUM, HABIL HEINZ;
BRAUN, BIRGIT;
OZEGOWSKI, SIGRID;
BÁLINT, JÓZSEF y
SONNENSCHIN, HELMUT**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

Observaciones:

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

ES 2 663 398 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-aminociclohexano sustituidos

5 La presente invención se refiere a derivados de ciclohexano sustituidos que poseen afinidad por el receptor opioide μ y el receptor ORL-1, a un procedimiento para su obtención, a medicamentos que contienen estos compuestos y a su uso para la fabricación de medicamentos.

10 Los derivados de ciclohexano que poseen afinidad por el receptor opioide μ y el receptor ORL-1 son conocidos en el estado de la técnica. En este contexto puede remitirse en toda su extensión por ejemplo a los documentos WO 2002/090317, WO 2002/90330, WO 2003/008370, WO 2003/008371, WO 2003/080557, WO 2004/043899, WO 2004/043900, WO 2004/043902, WO 2004/043909, WO 2004/043949, WO 2004/043967, WO 2005/063769, WO 2005/066183, WO 2005/110970, WO 2005/110971, WO 2005/110973, WO 2005/110974, WO 2005/110975, WO 2005/110976, WO 2005/110977, WO 2006/018184, WO 2006/108565, WO 2007/079927, WO 2007/079928, WO 2007/079930, WO 2007/079931, WO 2007/124903, WO 2008/009415 y WO 2008/009416.

15 Sin embargo, los compuestos conocidos no son satisfactorios en todos los aspectos y por ello existe demanda de nuevos compuestos que tengan propiedades similares o mejores.

20 Por ejemplo, los compuestos conocidos en los ensayos de unión apropiados presentan, entre otras, cierta afinidad por el canal iónico hERG, con el canal de iones calcio de tipo L (sitios de unión de fenilalquilamina, benzotiazepina, dihidropiridina) o con el canal de sodio en el ensayo BTX (batracotoxina), lo cual es en cada caso indicio de que puede producir efectos secundarios cardiovasculares. Además, muchos de los compuestos conocidos tienen escasa solubilidad en medios acuosos, lo cual puede repercutir negativamente, entre otras cosas, en la biodisponibilidad. Por otro lado, la estabilidad química de los compuestos conocidos suele ser insuficiente. Por ejemplo, los compuestos en cuestión no tienen estabilidad suficiente frente al pH, a la radiación UV ni frente a la oxidación, lo cual puede repercutir negativamente, entre otras cosas, en la estabilidad de almacenamiento y también en la biodisponibilidad oral. Por otro lado, en algunos casos los compuestos conocidos presentan un perfil PK/PD (farmacocinética/farmacodinámica) desfavorable, que puede manifestarse por ejemplo en una duración excesivamente prolongada de sus efectos.

30 También la estabilidad metabólica de los compuestos conocidos sería mejorable. Una mayor estabilidad metabólica puede ser indicativa de una mayor biodisponibilidad. Una interacción débil o inexistente con las moléculas transportadoras, que participan en la absorción y excreción de las sustancias medicamentosas, puede considerarse también como indicativa de una mejor biodisponibilidad y, en cualquier caso, de baja interacción de los medicamentos. Por otro lado, las interacciones con las enzimas que participan en la descomposición y excreción de los medicamentos deberían ser lo más pequeñas posible, ya que los resultados de los ensayos apuntan también a que en todo caso cabe esperar interacciones pequeñas o incluso nulas de los medicamentos.

40 Además, a menudo los compuestos conocidos presentan escasa selectividad respecto al receptor opioide kappa, que es el causante de efectos secundarios, en especial de disforia, sedación y diuresis. Por otro lado, con frecuencia los compuestos conocidos presentan una afinidad muy elevada por el receptor opioide μ , que parece estar relacionada con otros efectos secundarios, en especial con depresión respiratoria, estreñimiento y dependencia adictiva.

En la WO 01/87838 se describen antagonistas de los receptores NK-1.

En J. Med. Chem. 9, 911-920, 1996; J. Am. Chem. Soc. 72, 2411-2417, 1950, y Tetrahedron 62, 5536-5548, 2006, se describen en cada caso, entre otros, ciclohexil-1,4-diaminas sustituidas en posición germinal, donde cuyos grupos amino están totalmente sustituidos con átomos de hidrógeno.

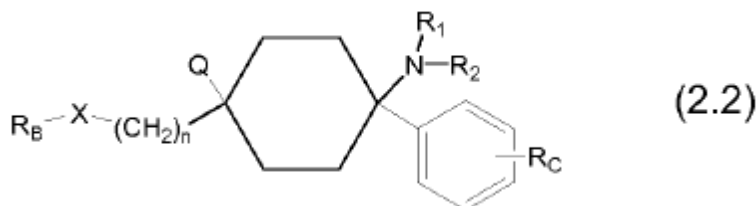
45 En la DE 28 39 891 A1 se describe, entre otros, el acetato de 4-(dimetilamino)-1-metil-4-p-tolilciclohexilo.

El objetivo de la invención es desarrollar compuestos que sean apropiados para fines farmacéuticos y presenten ventajas frente a los compuestos del estado de la técnica.

Esto objetivo se alcanza con el objeto de las reivindicaciones.

50 Sorprendentemente, se ha encontrado que se pueden sintetizar derivados de ciclohexano sustituidos que poseen afinidad por el receptor opioide μ y el receptor ORL-1.

La invención se refiere a los compuestos de fórmula general (2.2),



donde

- Q representa arilo o heteroarilo;
- 5 R₁ representa -CH₃;
- R₂ representa -H o -CH₃; o
- R₁ y R₂ juntos forman un anillo y representan -(CH₂)₃₋₄;
- X representa NR_A-;
- R_A representa -H o un grupo alifático(C₁₋₈);
- 10 R_B representa -C=O-alifático(C₁₋₈) o -C=O-alifático(C₁₋₈)-heteroarilo;
- R_C representa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH u -OCH₃, y
- n representa 0.

donde

el alifático, arilo o heteroarilo en cada caso está no sustituido o mono o polisustituido;

- 15 "alifático" es en cada caso un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o más veces;

- 20 "cicloalifático" es en cada caso un grupo hidrocarburo alicíclico, mono- o policíclico, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces, donde el número de átomos de carbono del anillo preferentemente está en el intervalo indicado (es decir, cicloalifático "C₃₋₈" indica preferentemente 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 átomos de carbono de anillo); pudiendo sustituirse en cada caso uno o más átomos de carbono por un heteroátomo seleccionado de S, N u O;

- 25 en lo referente a "alifático" y "cicloalifático" se entiende por "sustituido una o varias veces" la sustitución única o múltiple de uno o varios átomos de hidrógeno, por ejemplo la sustitución una vez, dos veces, tres veces o total, por sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)-NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃ y -PO(OR₀)₂;
- 30 donde R₀ representa -alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₁₂), -arilo, -heteroarilo, -alifático(C₁₋₈)-cicloalifático(C₃₋₁₂), -alifático(C₁₋₈)arilo, -alifático(C₁₋₈)heteroarilo, -cicloalifático(C₃₋₈)alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₈)arilo o -cicloalifático(C₃₋₈)heteroarilo;

- 35 "arilo" significa en cada caso, con independencia, un sistema carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos en este anillo, tales grupos arilo pueden estar eventualmente condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y cada grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces; los sustituyentes del arilo pueden ser iguales o diferentes y pueden ocupar cualquier posición posible del arilo;

“heteroarilo” significa un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 eslabones que contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, pudiendo los heteroátomos ser iguales o diferentes y seleccionarse entre nitrógeno, oxígeno y azufre, pudiendo estar el heterociclo no sustituido o sustituido una o varias veces; en el caso estar sustituido el heterociclo, los sustituyentes serán iguales o distintos y podrán ocupar cualquier posición posible del heteroarilo; pudiendo formar parte también el heterociclo de un sistema bi- o policíclico;

en lo referente a “arilo” y “heteroarilo” se entiende por “sustituido una o varias veces” la sustitución única o múltiple de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por sustituyentes seleccionados de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)-N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NH-C(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂; donde los átomos de N eventualmente presentes en el anillo pueden estar en cada caso oxidados;

donde R₀ representa -alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₁₂), -arilo, -heteroarilo, -alifático(C₁₋₈)-cicloalifático(C₃₋₁₂), -alifático(C₁₋₈)arilo, -alifático(C₁₋₈)heteroarilo, -cicloalifático(C₃₋₈)alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₈)arilo o -cicloalifático(C₃₋₈)heteroarilo;

en forma de estereoisómeros individuales o de mezcla, de compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente aceptables.

En el caso de agrupación de varios grupos, así como de agrupación de grupos de otros sustituyentes, por ejemplo -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)NHR₀, un sustituyente, por ejemplo R₀, de dos o más grupos, por ejemplo -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)NHR₀, podrá adoptar diversos significados dentro de una misma sustancia.

Los compuestos de la invención presentan una buena unión al receptor ORL1 y al receptor opioide μ .

En una forma de realización preferente, los compuestos de la invención presentan una relación de afinidad ORL1/ μ al menos de 0,1. La relación ORL1/ μ se define como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$. Preferentemente, la relación ORL1/ μ se sitúa en al menos 0,2 o al menos 0,5; con mayor preferencia al menos 1,0 o al menos 2,0; con especial preferencia al menos 3,0 o al menos 4,0; de forma muy especialmente preferente al menos 5,0 o al menos 7,5 y en particular al menos 10 o al menos 15. En una forma de realización preferente, la proporción ORL1/ μ se sitúa en el intervalo de 0,1 a 30, es particular de 0,1 a 25.

En otra forma de realización preferente, los compuestos de la invención presentan una relación de afinidad ORL1/ μ superior a 30, con mayor preferencia de al menos 50, con especial preferencia de al menos 100, de forma muy especialmente preferente de 200 y en particular de al menos 300.

Los compuestos de la invención poseen un valor K_i sobre el receptor opioide μ de como máximo 500 nM, con preferencia como máximo 100 nM, con especial preferencia 50 nM, con muy especial preferencia como máximo 10 nM y en particular como máximo 1,0 nM.

Los expertos conocen métodos para determinar el valor K_i del receptor opioide μ . Preferentemente, la determinación se realiza con arreglo al método descrito en los ejemplos.

Preferentemente, los compuestos de la invención poseen un valor K_i sobre el receptor ORL1 de como máximo 500 nM, con mayor preferencia como máximo 100 nM, con especial preferencia de 50 nM, con muy especial preferencia como máximo 10 nM y en particular como máximo 1,0 nM.

Los expertos conocen los métodos para determinar el valor K_i del receptor ORL1. Preferentemente, la determinación se realiza con arreglo al método descrito en los ejemplos.

Sorprendentemente, se ha demostrado que los compuestos que tienen afinidad por el receptor ORL1 y opioide μ para los que la proporción entre ORL1 y μ definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$ se sitúa en el intervalo de 0,1 y 30, con preferencia de 0,1 a 25, poseen un perfil farmacológico que, comparado con el de otros ligandos de receptores opioides, presenta ventajas significativas:

1. Los compuestos de la invención poseen una eficacia en modelos de dolor agudo que en ocasiones es comparable con la de los opioides habituales de grado 3. Pero, al mismo tiempo se caracterizan por una compatibilidad mucho mejor que la de los μ -opioides clásicos.

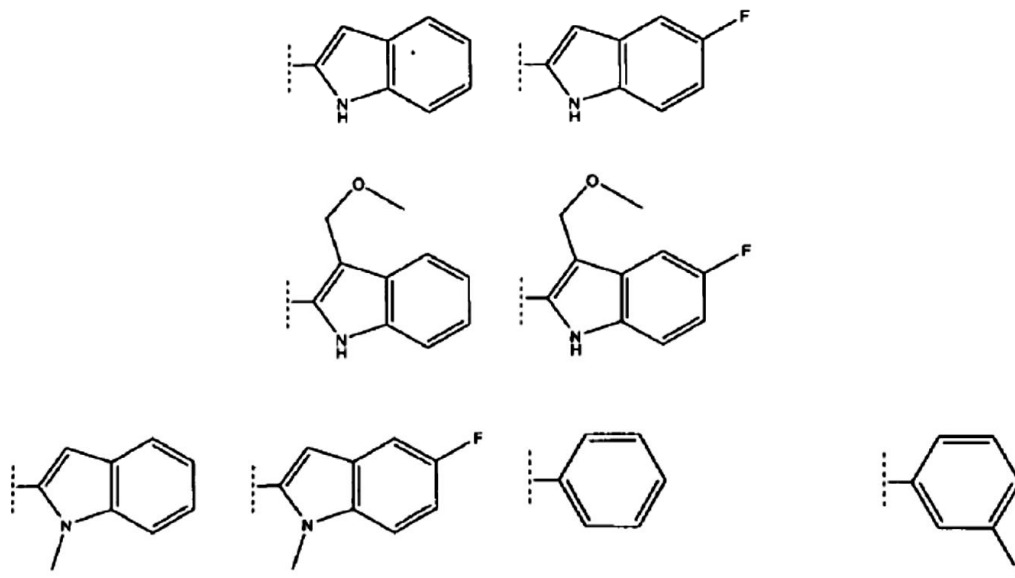
2. A diferencia de los opioides habituales de grado 3, los compuestos de la invención tienen una eficacia mayor en los modelos de dolor mono- y polineuropático, lo cual debe atribuirse a un sinergismo del componente opioide ORL1 con el μ .
- 5 3. A diferencia de los opioides habituales de grado 3, los compuestos de la invención producen en animales neuropáticos una separación amplia, con preferencia completa, del efecto antialodínico o antihiperalgésico y del efecto antinociceptivo.
4. A diferencia de los opioides habituales de grado 3, los compuestos de la invención producen en modelos animales de dolor inflamatorio crónico (por ejemplo la hiperalgnesia inducida con carragenano (derivado de musgo perlado o musgo de Irlanda) o con CFA; dolor inflamatorio visceral) un claro refuerzo del efecto contra el dolor agudo.
- 10 5. A diferencia de opioides habituales de grado 3 los efectos secundarios típicos del opioide μ (entre otros, depresión respiratoria, hiperalgnesia inducida por el opioide, dependencia corporal/privación, dependencia psíquica/adicción) se reducen claramente o preferentemente no se observan cuando se emplean los compuestos de la invención en un intervalo de dosis terapéuticamente eficaces.
- 15

Debido por un lado a los efectos secundarios reducidos de los opioides μ y, por otro lado, a la mayor eficacia en caso de dolor crónico, preferentemente neuropático, los agonistas mixtos ORL1/ μ se caracterizan por márgenes de seguridad mucho mayores en comparación con los de los opioides μ puros. De ello resulta un "marco terapéutico" claramente mejor para el tratamiento de estados de dolor, preferentemente de dolor crónico, en especial de dolor neuropático.

20

Dichos -arilo y -heteroarilo pueden estar en cada caso no sustituidos o sustituidos una o varias veces, preferentemente con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo formado por -alifático(C₁₋₈), -OH, -O-alifático(C₁₋₈), -(alifático(C₁₋₈))-O-alifático(C₁₋₈) (por ejemplo -CH₂-O-CH₃), -CF₃, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -heteroarilo, -(alifático(C₁₋₈))-arilo y -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo.

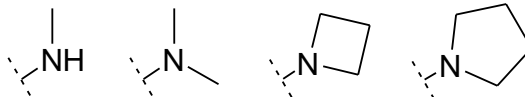
- 25 En una forma de realización preferente, Q se selecciona de entre el grupo formado por -fenilo, -pirrolilo, -furilo, -tienilo, -piridilo, -indolilo, -benzofurilo y -benzotienilo, pudiendo estos grupos en cada caso estar no sustituidos o sustituidos una o varias veces, preferentemente con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo formado por -alifático(C₁₋₈), -OH, -O-alifático(C₁₋₈), alifático(C₁₋₈)-O-alifático(C₁₋₈), -CF₃, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -heteroarilo, -(alifático(C₁₋₈))-arilo y -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo (por ejemplo -etil-4-piridilo). Con preferencia especial, Q se selecciona de entre el grupo formado por:
- 30



- Preferentemente, R₀ representa en cada caso, independientemente, -alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₁₂), -arilo, -heteroarilo, -(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -(alifático(C₁₋₈))-arilo o -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo. Los términos -(alifático(C₁₋₈))-cicloalifático(C₃₋₁₂), -(alifático(C₁₋₈))-arilo o -(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo significan que los grupos -cicloalifático(C₃₋₁₂), -arilo o -heteroarilo están unidos en cada caso a través de un puente de dos
- 35

extremos –alifático(C₁₋₈)-. Ejemplos preferentes de -(alifático(C₁₋₈))-arilo son -CH₂-C₆H₅, -CH₂CH₂-C₆H₅, y -CH=CH-C₆H₅.

Preferentemente, R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman uno de los siguientes grupos funcionales:



5

Según la invención n representa 0.

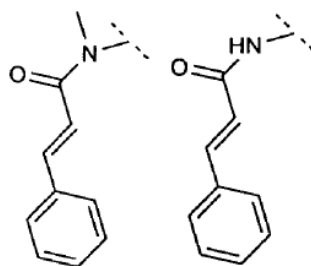
Preferentemente, R_B representa -C(=O)-alifático(C₁₋₆)-arilo o -C(=O)-(alifático(C₁₋₆))-heteroarilo.

Según la invención, R_B representa -C(=O)-alifático(C₁₋₈)-arilo o -C(=O)-(alifático(C₁₋₈))-heteroarilo.

10 Según la invención, X representa -NR_A-.

Siendo X -NR_A-, entonces R_A significa -H o alifático(C₁₋₈)-, preferentemente -H o CH₃.

Preferentemente, representantes del grupo (CH₂)_n-NH-C(=O)-alifático(C₁₋₈)-arilo sonb los siguientes:



15 En una forma de realización preferente de los compuestos de la invención, R_A es igual a R_B. En otra forma de realización preferente de los compuestos de la invención, R_A ≠ R_B.

Según la invención, n es 0 y X representa -NR_A-.

Para los fines de la descripción los grupos hidrocarburo por un lado se dividen en grupos hidrocarburo alifáticos y por otro lado en hidrocarburo aromáticos.

20 Los grupos hidrocarburo alifáticos se dividen a su vez por un lado en grupos hidrocarburo alifáticos no cíclicos (= "alifático") y por otro lado en grupos hidrocarburo alifáticos cíclicos, es decir, hidrocarburos alifáticos alicíclicos (= "cicloalifático"). Los cicloalifáticos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los grupos hidrocarburo alicíclicos ("cicloalifático") abarcan tanto a los carbociclos alifáticos puros, como a los heterociclos alifáticos, es decir, en el supuesto de que no se especifican explícitamente, "cicloalifático" abarca a los carbociclos alifáticos puros (por ejemplo ciclohexilo), a los heterociclos alifáticos puros (por ejemplo piperidilo o piperazilo) y también a los sistemas no aromáticos policíclicos, eventualmente mixtos (por ejemplo decalinilo, decahidroquinolinilo).

Los hidrocarburos aromáticos se dividen a su vez por un lado en hidrocarburos aromáticos carbocíclicos (= "arilo") y por otro lado en hidrocarburos aromáticos heterocíclicos (= "heteroarilo").

30 La clasificación de los sistemas policíclicos al menos parcialmente aromáticos se rige preferentemente al respecto de si al menos un anillo aromático del sistema policíclico contiene al menos un heteroátomo (normalmente N, O o S) en el anillo. Si existe al menos un heteroátomo de este tipo en el anillo, entonces se trata con preferencia de un "heteroarilo" (incluso cuando eventualmente exista además como ciclo adicional del sistema policíclico otro anillo carbocíclico aromático o no aromático, con o sin heteroátomo); si en ninguno de los anillos aromáticos, eventualmente varios, del sistema policíclico existe un heteroátomo de este tipo, entonces se trata con preferencia de "arilo" (incluso cuando existe un heteroátomo en el anillo de un ciclo no aromático eventualmente existente de modo adicional en el sistema policíclico).

Dentro de los sustituyentes cíclicos se concede, pues, con preferencia la prioridad siguiente en el ordenamiento: heteroarilo > arilo > cicloalifático.

- 5 Para los fines de la descripción no se diferencian terminológicamente los grupos hidrocarburo de un enlace de los que llevan varios enlaces, por ejemplo dos enlaces; es decir, "alifático(C₁₋₃)" abarca, según el sentido del contexto, por ejemplo tanto -alquilo(C₁₋₃) -alqueno(C₁₋₃) y -alquino(C₁₋₃), por ejemplo -alqueno(C₁₋₃), -alqueno(C₁₋₃) y -alquino(C₁₋₃).

- 10 Preferentemente, alifático es en cada caso un grupo hidrocarburo alifático saturado o mono- o poliinsaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido una o varias veces. En el supuesto de que el alifático esté sustituido una o varias veces, los sustituyentes se seleccionan con independencia entre sí de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Por tanto, "alifático" abarca grupos hidrocarburo alicíclicos saturados e insaturados que pueden ser lineales o ramificados, es decir, alcanilos, alquenos y alquinos. Los alquenos contienen al menos un doble enlace C=C y los alquinos contienen al menos un triple enlace C≡C. Los alifáticos no sustituidos que tienen un enlace preferentemente incluyen -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂-CH₂CH₃ y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃; pero también -CH=CH₂, -C≡CH, -CH₂CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH₂C≡CH, -C≡CCH₃ y -CH=CHCH=CH₂. Los alifáticos no sustituidos con dos enlaces incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂-, pero también -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂C≡C- y -C≡CCH₂-. Los alifáticos sustituidos que llevan un enlace preferentes incluyen -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CHOHCH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ y -CH₂N(CH₃)₂. Los alifáticos sustituidos que llevan dos enlaces preferentes incluyen -CF₂-, -CF₂CF₂-, -CH₂CHOH-, -CHOHCH₂- y -CH₂CHOHCH₂-. Son especialmente preferentes metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

- 30 Preferentemente, cicloalifático es en cada caso un grupo hidrocarburo mono- o policíclico alifático (es decir, no aromático), mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces. El número de átomos de carbono del anillo se sitúa con preferencia en el intervalo indicado (es decir, cicloalifático "C₃₋₈" indica con preferencia 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo). Para los fines de la descripción "cicloalifático(C₃₋₈)" es preferentemente un hidrocarburo cíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo, saturado o insaturado, pero no aromático, donde eventualmente uno o dos átomos de carbono, con independencia entre sí, pueden haberse reemplazado por un heteroátomo S, N u O. En el supuesto de que el cicloalquilo esté sustituido una o varias veces, los sustituyentes se elegirán con independencia entre sí de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Preferentemente el cicloalifático(C₃₋₈) se selecciona de entre el grupo formado por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también tetrahidropirano, dioxano, dioxolano, morfolino, piperidino, piperazino, pirazolinilo y pirrolidino.

- 45 Preferentemente, en relación con "alifático" y "cicloalifático" se entiende por "sustituido una o varias veces" la sustitución simple o múltiple, por ejemplo una, dos, tres o cuatro veces, de uno o varios átomos de hidrógeno por -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo(C₁₋₆), -OC(=O)-alquilo(C₁₋₆), -SH, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N(alquilo(C₁₋₆))₂, -C(=O)O-alquilo(C₁₋₆) o -C(=O)OH. Son preferentes los compuestos donde "alifático sustituido" o "cicloalifático sustituido" significan un alifático o un cicloalifático sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂, -NO₂, -SH, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Los sustituyentes especialmente preferentes son -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ y -C(=O)OH.

- 50 Se entiende por grupos sustituidos varias veces aquellos donde se han sustituido varias veces, por ejemplo dos o tres veces, en átomos distintos o en los mismos átomos, por ejemplo tres veces sobre el mismo átomo de C, como en el caso del -CF₃ o -CH₂CF₃, o en diversos átomos, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple puede realizarse con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes. Eventualmente, un sustituyente puede estar a su vez sustituido; por ejemplo -O-alifático incluye entre otros -OCH₂CH₂O-CH₂CH₂OH. Preferentemente el alifático o cicloalifático están sustituidos con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂, -NO₂, -SH, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Con especial preferencia, el alifático o cicloalifático están sustituidos con -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅.

Preferentemente arilo significa en cada caso, independientemente, un sistema de anillo carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomo dentro de este anillo; los grupos arilo pueden estar

eventualmente condensados con otros sistemas cíclicos saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y cualquier arilo puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces, los sustituyentes del arilo pueden ser iguales o diferentes y pueden ocupar cualquier posición posible del arilo. Los arilos preferentes son fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluorantreno, fluoreno, indano y tetralino. Son especialmente preferentes fenilo y naftilo. En el supuesto de que el arilo esté sustituido una o varias veces, entonces los sustituyentes del arilo podrán ser iguales o distintos y ocupar cualquier posición posible del arilo y se elegirán, con independencia entre sí, de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)-NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Arilos sustituidos preferentes son 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo y 3,4-dimetilfenilo.

Preferentemente heteroarilo representa un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 eslabones que contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, siendo dichos heteroátomos iguales o distintos y seleccionándose entre nitrógeno, oxígeno y azufre, pudiendo estar el heterociclo no sustituido o sustituido una o varias veces; en el caso de sustitución del heterociclo, los sustituyentes serán iguales o distintos y ocuparán cualquier posición posible del heteroarilo; el heterociclo puede formar también parte de un sistema bi- o policíclico. Preferentemente el heteroarilo se selecciona de entre el grupo formado por pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzoaxadiazolilo, benzotiazolilo, benzoaxazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizino, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazino, fenotiazino o oxadiazolilo; la unión puede realizarse a través de cualquier eslabón posible del anillo del heteroarilo. En el supuesto de que el heteroarilo esté sustituido una o varias veces, los sustituyentes heteroarilo pueden ser iguales o distintos y ocupar cualquier posición posible del heteroarilo, y se seleccionan, con independencia entre sí, de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)-NHR₀, -OC(=O)-N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NH-C(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂.

En referencia a "arilo" o "heteroarilo" se entiende por "sustituido una o varias veces" la presencia de uno o varios sustituyentes, por ejemplo dos, tres, cuatro o cinco, en lugar de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema de anillo.

Son especialmente preferentes sustituyentes para el arilo y el heteroarilo elegidos con independencia entre sí entre -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CHO, -CO₂H, -NH₂, -NO₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -SH, -SR₀, -OH, -OR₀, -C(=O)R₀, -CO₂R₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₂NH₂, -SO₃H, =O o -R₀. Los sustituyentes preferentes son -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo(C₁₋₆), -O-C(=O)-alquilo(C₁₋₆), -SH, -NH₂, -NH-alquilo(C₁₋₆), -N(alquilo(C₁₋₆))₂, -C(=O)O-alquilo(C₁₋₆) o -C(=O)OH. Son preferentes los compuestos donde "arilo sustituido" o "heteroarilo sustituido" significan arilo o heteroarilo sustituidos con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Los sustituyentes especialmente preferentes son -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ y -C(=O)OH.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de un estereoisómero individual o de una mezcla de estereoisómeros, en forma de compuestos libres y/o en forma de sus sales fisiológicamente compatibles y/o de sus solvatos.

Según cada modelo de sustitución, los compuestos de la invención podrán ser quirales o no quirales.

Según la sustitución del anillo ciclohexano, los compuestos de la presente invención pueden ser isómeros, cuyo modelo de sustitución de las posiciones 1,4 puede denominarse también syn/anti (posición 1: >C(NR₁R)₃; posición 4: >CQ((CH₂)_nXR_B). Los isómeros "syn/anti" son un subgrupo de los estereoisómeros (isómeros de configuración).

En una forma de realización preferente, el exceso diastereomérico (de) del isómero "syn" se sitúa en al menos el 50% de, con preferencia al menos en el 75% DE, con mayor preferencia al menos en el 90% DE, con preferencia especial al menos en el 95% DE y en particular al menos en el 99% DE. En otra forma de realización preferente, el exceso diastereomérico del isómero "anti" se sitúa con preferencia en al menos el 50% DE, con mayor preferencia al menos en el 75% DE, con mayor preferencia todavía al menos en el 90% DE, con preferencia especial al menos en el 95% DE y en particular al menos en el 99% DE.

El experto conoce métodos apropiados para separar los isómeros (diastereómeros). Como ejemplos cabe mencionar cromatografía de columna, HPLC preparativa y procedimientos de cristalización.

5 Cuando los compuestos de la invención son quirales, entonces están presentes preferentemente en forma de racemato o en una forma enriquecida de un enantiómero. En una forma de realización preferente, el exceso enantiomérico (ee) del enantiómero S se sitúa al menos en el 50% ee, con mayor preferencia al menos en el 75% ee, con mayor preferencia todavía al menos en el 90% ee, con preferencia especial al menos en el 95% ee y en particular al menos en el 99% ee. En otra forma de realización preferente, el exceso enantiomérico (ee) del enantiómero R se sitúa al menos en el 50% ee, con mayor preferencia al menos en el 75% ee, con mayor preferencia todavía al menos en el 90% ee, con preferencia especial al menos en el 95% ee y en particular al menos en el 99% ee.

15 El experto conoce métodos apropiados para la separación de los enantiómeros. Como ejemplos cabe mencionar HPLC preparativa con fases estacionarias quirales y conversión de los enantiómeros en compuestos intermedios diastereómeros. Dicha conversión en compuestos intermedios diastereómeros puede realizarse por ejemplo por formación de sal con ácidos quirales, enantioméricamente puros. Una vez separados los diastereómeros, la sal puede convertirse de nuevo en una base libre o bien convertirse en otra sal.

En el supuesto de que no se especifique explícitamente, cualquier alusión a los compuestos de la invención incluye todos los isómeros (por ejemplo estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros) en cualquier proporción de mezcla.

20 En el supuesto de que no se especifique explícitamente, cualquier alusión a los compuestos de la invención incluye los compuestos libres (es decir, las formas que no están presentes en forma de sal) y todas las sales fisiológicamente compatibles.

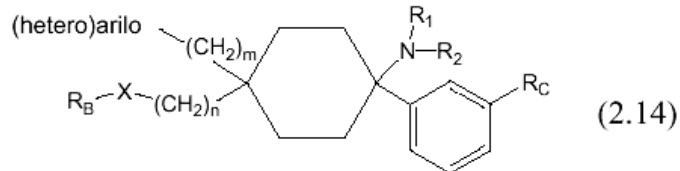
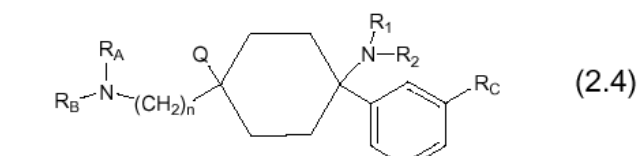
25 Para los fines de la descripción, las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de la invención están presentes en forma de sales con aniones o ácidos del compuesto correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos, que son fisiológicamente compatibles, en especial cuando se administran al hombre y/o a animales mamíferos.

30 Ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de determinados ácidos son las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipónico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. Son especialmente preferentes el clorhidrato, citrato y hemicitrato.

35 Las sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases son sales del compuesto correspondiente, como anión, con al menos un catión, con preferencia inorgánico, que es fisiológicamente compatible, en especial en caso de administración al hombre y/o a los animales mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también las sales amónicas, en especial sales mono- o di-sódicas, mono- o di-potásicas, magnésicas o cálcicas.

40 A continuación se explican formas de realización preferentes en cada caso de los compuestos de la invención. En el supuesto de que no se especifiquen explícitamente, se aplican todas las definiciones antes descritas de los sustituyentes y sus correspondientes formas de realización preferidas, por lo que no se repiten.

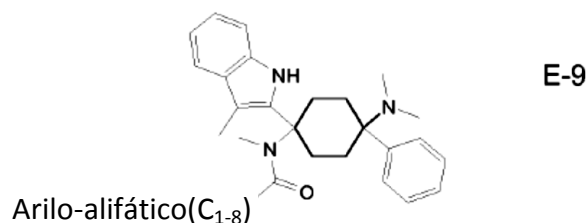
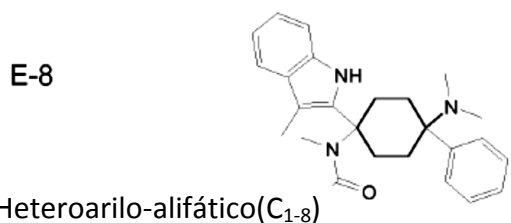
Preferentemente las formas de realización de los compuestos de la invención tienen la fórmula general (2.4) o (2.14):



donde

- 5 R_C significa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH o -OCH₃; y, en el supuesto de que existan, (hetero)arilo significa heteroarilo o arilo, preferentemente -fenilo, -bencilo o -2-indolilo; en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces, donde los sustituyentes preferentemente se seleccionan, con independencia entre sí, de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)-NH-R₀, -C(=O)-N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)-OR₀, -NH-C(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀ y -NHC(=O)N(R₀)₂; en especial de entre -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CN y -NO₂; y m es 0.
- 10

Los exponentes preferentes de los compuestos de fórmula general (2.14) son por ejemplo los compuestos E-8 y E-9:



15

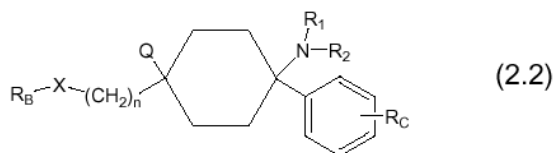
- Los compuestos de la invención se definen mediante sustituyentes, por ejemplo mediante R₁, R₂ y R₃ (sustituyentes de 1^a generación), que a su vez están eventualmente sustituidos (sustituyentes de 2^a generación). Según la definición, estos sustituyentes pueden estar a su vez sustituidos de nuevo con sustituyentes (sustituyentes de 3^a generación). Si por ejemplo Y₁ = -R₀ en el que R₀ = - alifático(C₁₋₈) (sustituyente de 1^a generación), entonces el -alifático(C₁₋₈) puede estar a su vez sustituido, por ejemplo con -OR₀ donde R₀ = -arilo (sustituyente de 2^a generación). De ello resulta el grupo funcional - alifático(C₁₋₈)-O-arilo. El -arilo puede estar a su vez también sustituido, por ejemplo con -Cl (sustituyente de 3^a generación). De ello resulta un grupo funcional final - alifático(C₁₋₈)-O-aril-Cl.
- 20

- En una forma de realización preferente, los sustituyentes de 3^a generación no pueden estar sustituidos de nuevo, es decir no existen sustituyentes de 4^a generación.
- 25

En otra forma de realización preferente, los sustituyentes de 2^a generación no pueden estar sustituidos de nuevo, es decir, en tal caso no existen sustituyentes de 3^a generación.

En otra forma de realización preferente, los sustituyentes de 1^a generación no pueden estar sustituidos de nuevo, es decir, en tal caso no existen sustituyentes de 2^a generación ni de 3^a generación.

- Según la invención, son formas de realización especialmente preferentes los compuestos de fórmula general (2.2)
- 30



donde

Q representa -arilo (preferentemente -fenilo o -heteroarilo (preferentemente indolilo);

R₁ es -CH₃;

5 R₂ es -H o -CH₃; o

R₁ y R₂ forman juntos un anillo y representan -(CH₂)₃₋₄;

X representa -NR_A;

R_A representa -H o -alifático(C₁₋₈) (preferentemente -alquilo(C₁₋₈)),

10 R_B representa -C(=O)-alifático(C₁₋₈)-arilo (preferentemente -C(=O)bencilo) o -C(=O)-alifático(C₁₋₈)-heteroarilo (preferentemente -C(=O)-alquil(C₁₋₈)-indolilo);

R_C representa -H -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH u -OCH₃ y

n es 0,

donde los grupos alifático, arilo y heteroarilo pueden estar en cada caso no sustituidos o mono- o multi-sustituidos

15 Son muy especialmente preferentes los compuestos del grupo:

- N-(4-(dimetilamino)-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenilciclohexil)-N-metilzimitamida;
- (E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)-N-metil-3-fenilacrilamida (Diastereómero apolar)
- (E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)-N-metil-3-fenilacrilamida (Diastereómero polar)
- N-[4-(dimetilamino)-1,4-difenilciclohexil]-N-metil-2,2-difenilacetamida (Diastereómero polar)

20 • (E)-N-[4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenilciclohexil]-N-metil-3-fenilacrilamida (Diastereómero polar)

y sus sales fisiológicamente compatibles y/o solvatos.

Los compuestos de la invención actúan por ejemplo sobre el receptor ORL1, relevante en relación con diversas enfermedades, de modo que son idóneos como principios activos farmacéuticos en un medicamento.

25

Así, otro objeto de la invención se refiere a medicamentos que contienen al menos un compuesto de la presente invención así como eventualmente aditivos y/o adyuvantes idóneos y/o eventualmente otros principios activos.

Los compuestos de la invención poseen una afinidad por el receptor ORL1 similar a la que tienen los compuestos publicados en el documento WO 03/008370. Pero, en comparación con estos compuestos, poseen una selectividad mayor con respecto al receptor opioide kappa, que es el causante de efectos secundarios, en especial de disforia, sedación y diuresis. Por otro lado, los compuestos de la invención tienen una afinidad con una proporción favorable ORL1/μ, es decir, una afinidad equilibrada con el receptor opioide μ, que no es demasiado fuerte. Esto es ventajoso porque el receptor opioide μ se relaciona con efectos secundarios, en especial con depresión respiratoria, estreñimiento y adicción. Por consiguiente, los compuestos de la invención son especialmente idóneos para el desarrollo de medicamentos.

30

35

Además de al menos un compuesto de la invención, los medicamentos de la invención contienen eventualmente aditivos y/o adyuvantes idóneos, así como materiales vehículo, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes y pueden administrarse como formas medicamentosas líquidas, como soluciones inyectables, gotas o zumos, como formas medicamentosas semisólidas, como granulados, tabletas, pastillas, emplastos, cápsulas, emplastos/emplastos pulverizables o aerosoles. La selección de los adyuvantes, etc., y de las cantidades a utilizar de los mismos dependerá de si el medicamento tiene que administrarse vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o tópica, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o en los ojos. Para la administración oral son idóneas las formulaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, zumos y jarabes; para la administración parenteral, tópica e inhalativa son idóneas las soluciones, suspensiones, formulaciones secas fácilmente reconstituibles así como los nebulizadores. Los compuestos de la invención en una formulación "depot", en forma disuelta o en un emplasto, eventualmente con incorporación de agentes que faciliten la penetración en la piel, constituyen formulaciones idóneas para la administración percutánea. Las formas de presentación administrables vía oral o percutánea pueden liberar los compuestos de la invención de modo retardado. Los compuestos de la invención pueden aplicarse también en forma "depot" de larga

40

45

50

duración vía parenteral, por ejemplo en implantes o bombas implantadas. En principio, a los medicamentos de la invención se pueden incorporar también otros principios activos bien conocidos por el experto.

5 La cantidad de principio activo a administrar a un paciente variará en función del peso del paciente, del modo de administración, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,00005 a 50 mg/kg, con preferencia de 0,001 a 0,5 mg/kg de al menos de un compuesto de la invención.

Para todas las formas anteriores de los medicamentos de la invención es especialmente ventajoso que el medicamento, además de al menos un compuesto de la invención, contenga también otro principio activo, en especial un opioide, con preferencia un opioide fuerte, en especial morfina, o un anestésico, con preferencia hexobarbital o halotano.

10 En una forma preferente del medicamento, el compuesto de la invención está presente en forma de diastereómero y/o de enantiómero puro.

Se ha identificado el receptor de ORL1 en especial en los episodios de dolor. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, neuropático o crónico.

15 Así, otro objeto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

Otro objeto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de estados de ansiedad (miedo), de estrés y de síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síntomas de abstinencia, dependencia y/o abuso de alcohol y/o de drogas y/o de medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, dificultades auditivas, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la ingesta, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o relajación muscular, como anticonvulsivo o anestésico o bien para la coadministración para el tratamiento junto con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o la antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la dispersión de neurotransmisores y para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas asociadas con ella, para el tratamiento de los síntomas de abstinencia y/o para reducir el potencial de adicción de los opioides.

20 25 30 En uno de los usos anteriores puede ser preferente que el compuesto empleado esté presente en forma de diastereómero y/o enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de mezcla equimolar o no equimolar de diastereómeros y/o enantiómeros.

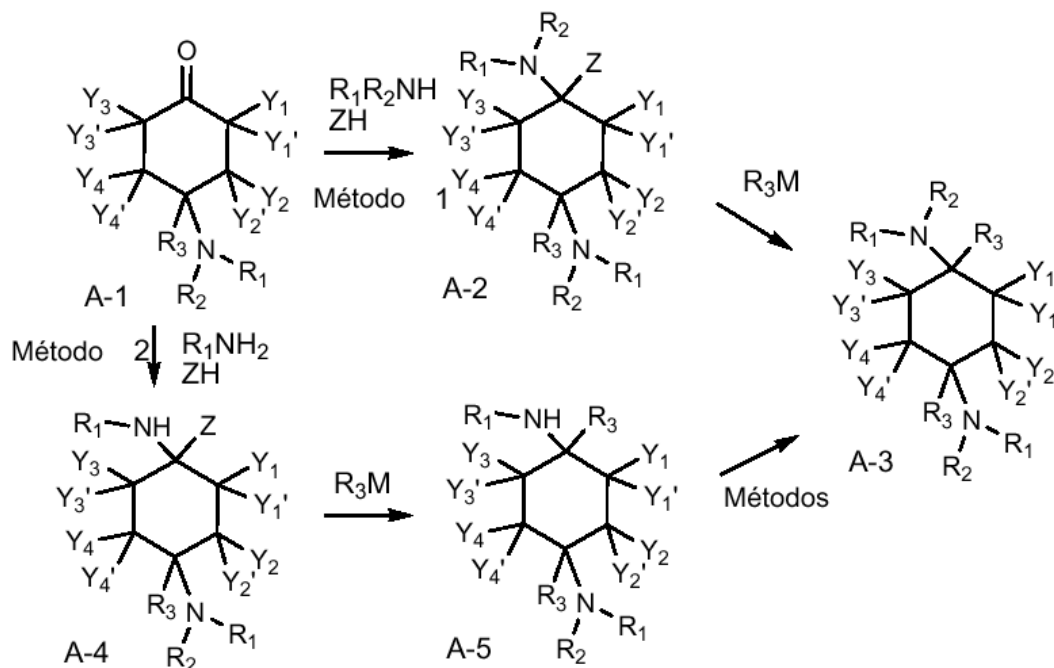
Otro objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de los compuestos de la invención, que se detalla en la descripción y ejemplos siguientes. En lo que sigue:

- $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' son H,
- 35 – R_1 es $-CH_3$,
- R_2 es H o $-CH_3$ o R_1 y R_2 forman un anillo y son $-(CH_2)_{3-4}$
- R_3 es fenilo, no sustituido o multisustituido con H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, CF_3 , -OH u $-OCH_3$,
- R_4 es H, $-R_0$ o $-C(=O)-R_0$,
- 40 – W es $-O-$, $-S-$, $-NR_{11}-$, $-CR_{12}=CR_{13}-$, $-CR_{12}=N$ o $-N=CR_{13}-$, preferentemente $-O-$, $-S-$ o $-NR_{11}-$, en particular $-NR_{11}-$,
- 45 – R_5, R_6, R_{11}, R_{12} y R_{13} en cada caso con independencia entre sí se seleccionan de -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2-$, -CHO, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)H$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, -OH, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, -SH, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$, $-NHC(=O)N(R_0)_2$; o R_5 y R_6 juntos forman un anillo de cinco o seis eslabones, saturado, parcialmente insaturado o aromático, no sustituido o mono o

multisustituido, que en su caso puede presentar uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N, S y O;

- A₁ significa -N= o -CR₇=,
- A₂ significa -N= o -CR₈=,
- 5 - A₃ significa -N= o -CR₉=,
- A₄ significa -N= o -CR₁₀=, con la condición de que como máximo dos de los grupos A₁, A₂, A₃ y A₄, con preferencia 0, 1 ó 2 de los grupos A₁, A₂, A₃ y A₄, signifiquen -N=;
- R₇, R₈, R₉ y R₁₀, en cada caso con independencia entre sí, significan -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₄, -SR₁₄, -SO₂R₁₄, -CN, -COOR₁₄, -CONR₁₄, -NR₁₅R₁₆, =O o -R₀; con preferencia significan -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CN o -NO₂;
- 10 - R₁₄ en cada caso independientemente significa -H o -R₀;
- R₁₅ y R₁₆ con independencia entre sí significan -H o -R₀; o R₁₅ y R₁₆ juntos significan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₄CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-;
- R₀ es -alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₁₂), -arilo, -heteroarilo, -alifático(C₁₋₈)-cicloalifático(C₃₋₁₂), -alifático(C₁₋₈)arilo, -alifático(C₁₋₈)heteroarilo, -cicloalifático(C₃₋₈)alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₈)arilo o -cicloalifático(C₃₋₈)heteroarilo.
- 15

a) Síntesis de ciclohexano-1,4-diaminas



Método 1

- 20 Las estructuras de fórmula A-2 pueden obtenerse por reacción del compuesto A-1 con aminas y reactivos ácidos Z-H. Reactivos Z-H adecuados son por ejemplo ácido cianhídrico, 1,2,3-triazol, benzotriazol o pirazol.

Un método especialmente preferente de obtención de los compuestos de estructura A-2 es la reacción de las cetonas con los cianuros metálicos y la amina correspondiente en presencia de un ácido, preferentemente en un alcohol, a una temperatura de -40 a 60°C, con preferencia a temperatura ambiente con cianuros de metales alcalinos en metanol.

25

Otro método especialmente preferente de obtención de los compuestos de estructura A-2 es la reacción de cetonas con 1,2,3-triazol y la amina correspondiente, en presencia de agentes deshidratantes, con preferencia empleando un separador de agua o a temperatura elevada en un disolvente inerte o empleando tamices moleculares u otro agente deshidratante. De modo parecido, las estructuras similares a A-2 pueden introducirse con grupos benzotriazol o pirazol en lugar de triazol.

En general, las ciclohexano-1,4-diaminas A-3 pueden obtenerse también por sustitución de los grupos salientes Z adecuados de las estructuras de fórmula A-2. Grupos salientes adecuados preferentes son grupos ciano, 1,2,3-triazol-1-ilo. Otros grupos salientes adecuados son grupos 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo y pirazol-1-ilo (Katritzky y col., Synthesis 66-69, 1989).

Un método especialmente preferente de obtención de los compuestos de estructura A-3 es la reacción de los aminonitrilos A-2 con los compuestos organometálicos correspondientes, preferentemente con compuestos de Grignard, con preferencia en éteres, con preferencia a T ambiente. Los compuestos organometálicos son productos comerciales o pueden obtenerse por métodos ya conocidos. Otro método especialmente preferente de obtención de compuestos de la estructura A-3 consiste en la reacción de aminotriazoles A-2 con los compuestos organometálicos correspondientes, con preferencia con compuestos de Grignard, con preferencia en éteres, con preferencia a T ambiente.

Los compuestos organometálicos son productos comerciales o pueden obtenerse por métodos descritos en la bibliografía técnica.

Método 2

Las estructuras de fórmula A-4 pueden obtenerse por reacción de las cetonas A-1 con aminas primarias y reactivos ácidos Z-H. Reactivos Z-H adecuados son, por ejemplo, ácido cianhídrico, 1,2,3-triazol, benzotriazol o pirazol.

Un método especialmente preferente de obtención de los compuestos de estructura A-4 consiste en la reacción de cetonas con cianuros metálicos y la amina correspondiente en presencia de un ácido, con preferencia en un alcohol, a una temperatura de -40 a 60°C, con preferencia a temperatura ambiente con cianuros de metales alcalinos en metanol.

Otro método especialmente preferente de obtención de los compuestos de estructura A-4 consiste en la reacción de cetonas con 1,2,3-triazol y la amina correspondiente, en presencia de agentes deshidratantes, con preferencia empleando un separador de agua, a temperatura elevada, en un disolvente inerte o empleando tamices moleculares u otro agente deshidratante. De modo parecido, las estructuras similares a A-4 pueden introducirse empleando grupos benzotriazol o pirazol en lugar de triazol.

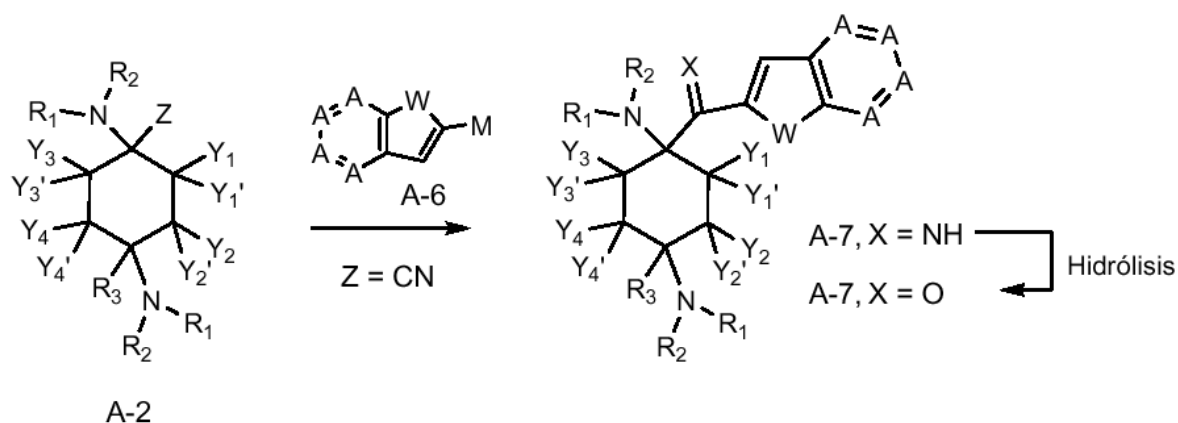
En general, las ciclohexano-1,4-diaminas A-5 pueden obtenerse también por sustitución de los grupos salientes Z adecuados de las estructuras de fórmula A-4. Grupos salientes adecuados preferentes son grupos ciano; 1,2,3-triazol-1-ilo. Otros grupos salientes idóneos son los grupos 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo y pirazol-1-ilo (Katritzky y col., Synthesis 66-69, 1989).

Un método especialmente preferente de obtención de los compuestos de estructura A-5 es la reacción de los aminonitrilos A-4 con los compuestos organometálicos correspondientes, con preferencia compuestos de Grignard, preferentemente en éteres, con preferencia a T ambiente. Los compuestos organometálicos son productos comerciales o pueden obtenerse por métodos ya conocidos. Otro método especialmente preferido de obtención de los compuestos de estructura A-5 consiste en la reacción de los aminotriazoles A-4 con los compuestos organometálicos correspondientes, con preferencia compuestos de Grignard, con preferencia en éteres, en especial a T ambiente.

Los compuestos organometálicos son productos comerciales o pueden obtenerse por métodos ya descritos en la bibliografía técnica.

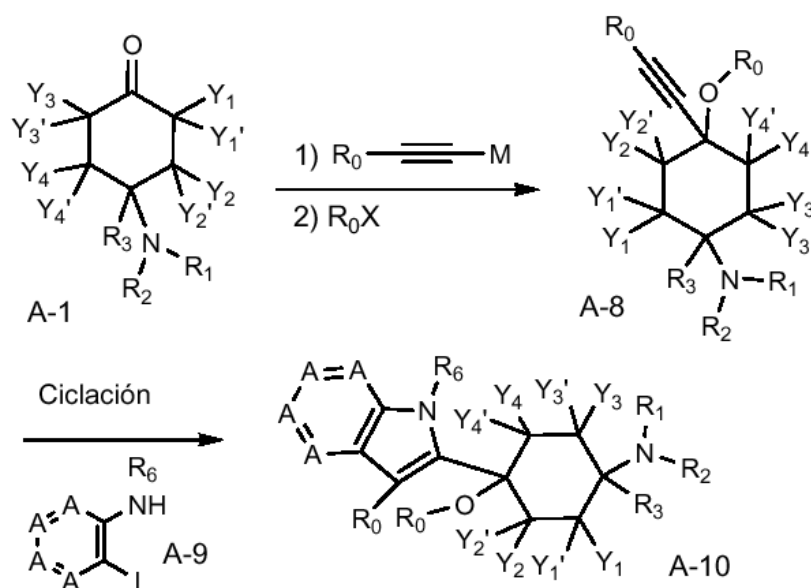
Las ciclohexano-1,4-diaminas de tipo A-3 pueden sintetizarse también por métodos que los expertos ya conocen a partir de los compuestos A-5. La introducción del sustituyente (alquilo) pueden realizarse entonces en condiciones de aminación reductora a través de un componente aldehído. Este método, conocidos puede consistir en la reacción con un aldehído con adición de un reductor, por ejemplo borohidruro sódico.

b) Síntesis de (1,4-diaminociclohexil)(heteroaril)metanonas



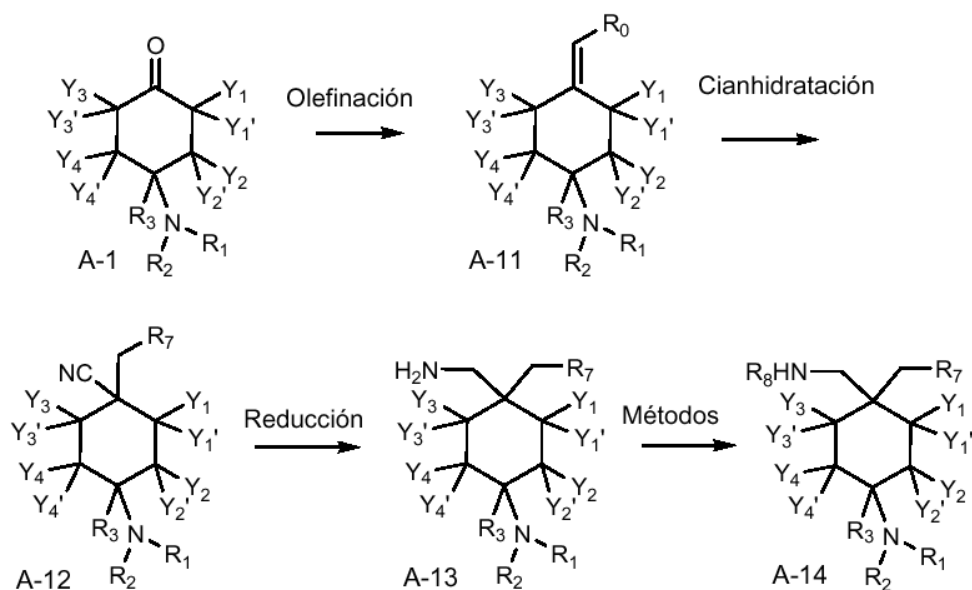
- Las (1,4-diaminociclohexil)(heteroaril)metanona sustituidas de tipo A-7, X = O, pueden sintetizarse por métodos conocidos por los expertos a partir del educto A-2 (material de partida) antes descrito donde Z = CN. Por reacción de los heterociclos metalados del tipo A-6 con el triple enlace de A-2, Z = CN, se obtiene el compuesto intermedio A-7, en el que X = NH. Por hidrólisis en condiciones ácidas se descompone la imina y se obtiene entonces el compuesto A-7, en el que X = O.

c) Síntesis de las 4-alkiloxiciclohexano-1-aminas



- Las 4-alkiloxiciclohexano-1-aminas sustituidas de tipo A-10 pueden sintetizarse por métodos conocidos del experto a partir del educto A-1. Por reacción de alquinos metalados con A-1 se obtiene un alcoholato que se hace reaccionar con los electrófilos correspondientes, por ejemplo del tipo R_0X (en el que X = por ejemplo Br, I, OTos, OTf, etc.) para obtener el compuesto A-8. La reacción de los carbinolos A-9 para obtener las 4-alkiloxiciclohexano-1-aminas sustituidas del tipo A-10 de la invención puede realizarse en disolventes orgánicos, por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilformamida, benceno, tolueno, xilenos, dimetoxietano o dietilenglicol dimetil éter, en presencia de una base inorgánica, por ejemplo carbonato sódico, potásico o de cesio o fosfato potásico, en presencia de $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(MeCN)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ o cloruro de [1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio (II) (PEPPSI®), eventualmente en presencia de ligandos adiciones, por ejemplo trifenil-, tri-*o*-tolil-, triciclohexil- o tri-*t*-butil-fosfina, eventualmente en presencia de catalizadores de transferencia de fases, por ejemplo cloruro de tetra-*n*-butilamonio, hidróxido de tetra-*n*-butilamonio o yoduro de tetra-*n*-butilamonio, a una temperatura entre 60°C y 180°C, también por irradiación con microondas.

d) Síntesis de 4-aminometil-ciclohexil-1-aminas



- Las 4-aminometil-ciclohexil-1-aminas sustituidas de tipo A-14 pueden sintetizarse por métodos conocidos de los expertos a partir de los eductos A-1 conocidos. Partiendo de cetonas del tipo A-1 se obtienen por olefinación de Wittig con fosforilidas los alquenos intermedios A-11. A continuación pueden obtenerse los compuestos de fórmula A-12 a partir de los compuestos previos A-11 en presencia de un complejo de salenocobalto (II) por cianohidratación (Carreira y col., *Angew. Chem. Int. Ed.* 46, 4519, 2006). Por reacción del grupo nitrilo del compuesto A-12 con un reductor, por ejemplo un hidruro, como borohidruro sódico o de litio, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, hidruro de diisobutil-aluminio, borohidruro de tri(sec-butil)-litio (L-Selectride[®]) o hidruro de litio y aluminio, eventualmente en presencia de ácidos de Lewis, por ejemplo $ZnCl_2$, $Ni(OAc)_2$ o $CoCl_2$, se obtienen las aminas A-13.

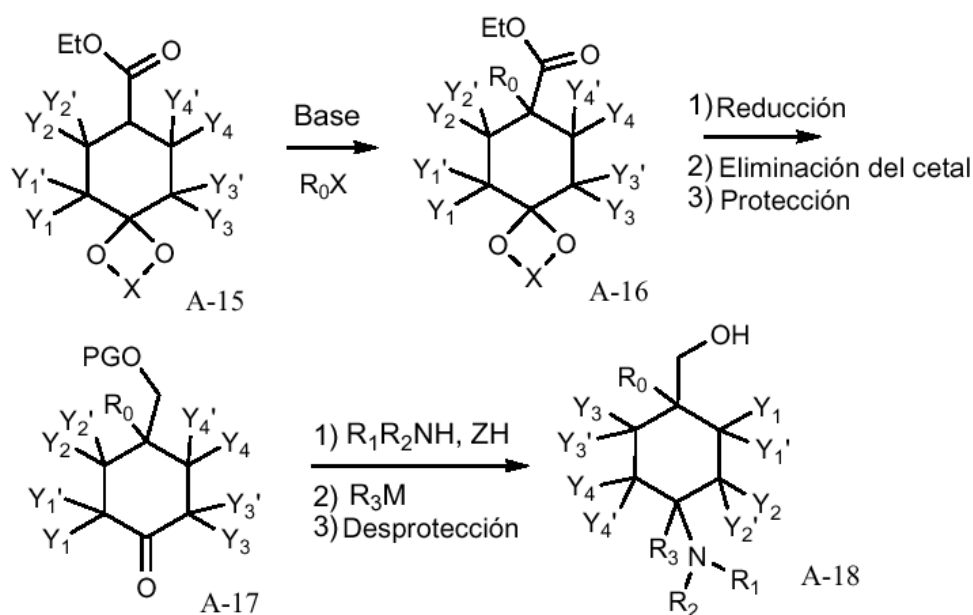
Método 1

Las aminas de tipo A-13 pueden acilarse, sulfonilarse o carbamoilarse por métodos que los expertos ya conocen para obtener los compuestos de tipo A-14. Un método conocido puede consistir en la reacción con un anhídrido o cloruro de ácido con adición de una base, por ejemplo trietilamina.

15 Método 2

Las aminas de tipo A-13 pueden someterse a una aminación reductora por procedimientos que los expertos ya conocen para obtener los compuestos de tipo A-14. Un método de este tipo ya conocido es la reacción con un aldehído con adición de un reductor, por ejemplo borohidruro sódico.

d) Síntesis de los (4-aminociclohexil)metanoles



Los (4-aminociclohexil)metanoles sustituidos de tipo A-18 pueden sintetizarse por métodos que conocidos de los expertos a partir de eductos A-15 conocidos. En la bibliografía técnica se describe la desprotonación de los ésteres A-15 con una base, por ejemplo diisopropilamida de litio (LDA) y la reacción con los electrófilos correspondientes, por ejemplo de tipo R_0-X (donde X = por ejemplo Br, I, OTos, OTf, etc.) para obtener compuestos A-16 (Williams y col., J. Org. Chem. 45, 5082, 1980; Shiner y col., J. Am. Chem. Soc. 103, 436, 1981; Xia y col., Org. Lett. 7, 1315, 2005). La reacción de A-16 puede realizarse con un reductor, por ejemplo un hidruro del tipo borohidruro sódico o de litio, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, hidruro de diisobutil-aluminio, borohidruro de tri(sec-butil)-litio (L-Selectride[®]) o hidruro de litio y aluminio, eventualmente en presencia de ácidos de Lewis, por ejemplo $ZnCl_2$, $Ni(OAc)_2$ o $CoCl_2$ y descomposición del grupo cetal por métodos que los expertos ya conocen, por desprotección con ácidos. Para ello, X se elige entre el grupo formado por alquilo, alquilo/alquilideno/alquilideno sustituido con arilo o alquilo (saturado/insaturado). La protección del grupo hidroxilo por métodos que los expertos ya conocen, por ejemplo por reacción con alquil vinil éteres, permite obtener los correspondientes éteres de α -alquiloetil A-17.

Las estructuras de fórmula A-18 pueden obtenerse por reacción de las cetonas A-17 con aminas y reactivos ácidos Z-H. Reactivos Z-H apropiados son por ejemplo ácido cianhídrico, 1,2,3-triazol, benzotriazol o pirazol.

Un método especialmente preferente de obtención de tales aminonitrilos es la reacción de cetonas con cianuros metálicos y la amina correspondiente en presencia de un ácido, con preferencia en un alcohol, a una temperatura de -40 a 60°C , con preferencia a temperatura ambiente, con cianuros de metales alcalinos en metanol.

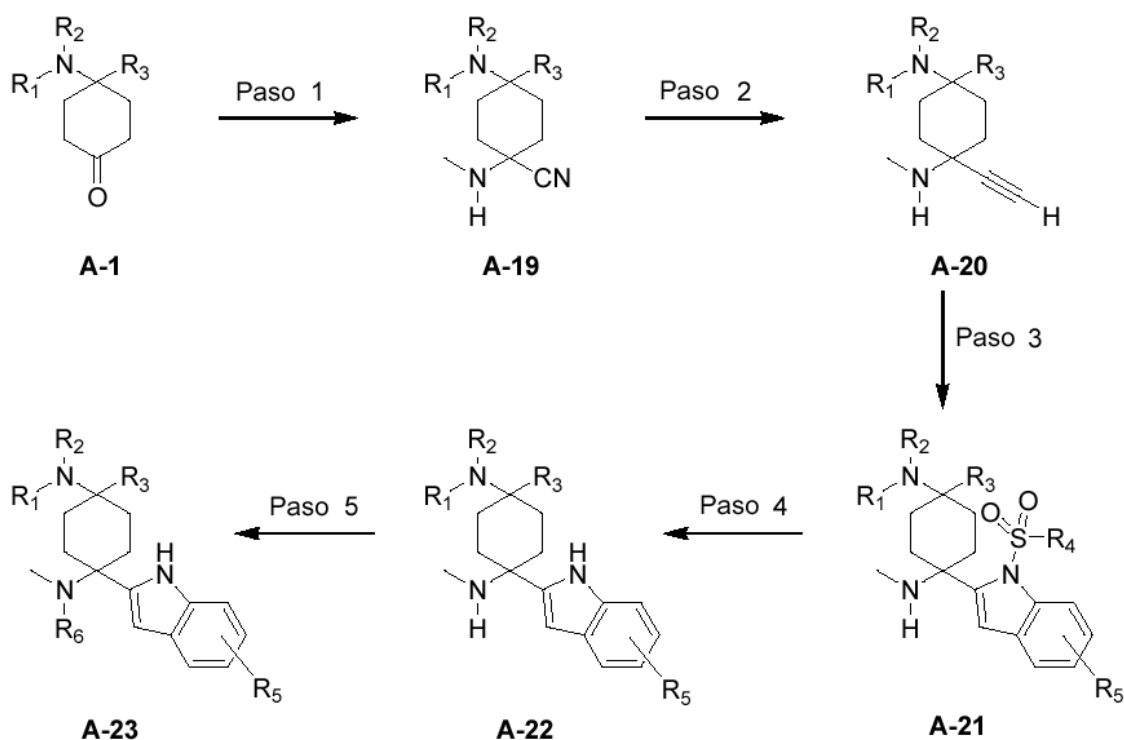
Otro método especialmente preferente de obtención de tales aminonitrilos es la reacción de cetonas con 1,2,3-triazol y la amina correspondiente en condiciones deshidratantes, con preferencia empleando un separador de agua a temperatura elevada en un disolvente inerte o empleando tamices moleculares u otro deshidratante o secuestrante de agua. De modo parecido, las estructuras similares pueden introducirse con grupos benzotriazol o pirazol en lugar de triazol.

La introducción del grupo R_3 puede realizarse por sustitución de grupos salientes Z idóneos, por ejemplo del modo ya descrito para la conversión del A-2 en el compuesto A-3.

Los compuestos de fórmula A-18 pueden obtenerse a partir de los acetales correspondientes o de sus sales, por métodos que los expertos ya conocen, a saber, por desprotección con ácidos. El grupo protector (PG) se elige entre los grupos protectores acetálicos, ya conocidos por los expertos, para grupos hidroxilo, por ejemplo un grupo protector α -alquiloetil éter.

e) Síntesis de las 4-indolilciclohexano-1,4-diaminas

Método 1



Paso 1:

El grupo ceto puede convertirse por métodos ya conocidos de la bibliografía química, en especial aplicando los métodos relevantes para la síntesis del compuesto A-1, en el monometilaminonitrilo.

5 Paso 2:

Los aminonitrilos A-19 pueden convertirse en los derivados alquilo A-20 por reacción con los compuestos organometálicos correspondientes, con preferencia compuestos orgánicos de litio y compuestos de Grignard, con preferencia en éteres, con preferencia a T ambiente. Los compuestos organometálicos son productos comerciales o pueden obtenerse por métodos ya conocidos.

10 Paso 3:

Los derivados alquilo A-20 pueden convertirse en los derivados indol protegidos A-21 con arreglo al método de F. Messina y col., Tetrahedron: Asymmetry 11, 1681-1685, 2000.

Paso 4:

15 Los derivados indol A-21 pueden convertirse en los derivados indol A-22 por métodos ya conocidos de la bibliografía química (véase Protective Groups in Organic Synthesis, de Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene, WileyBlackwell; 4ª edición).

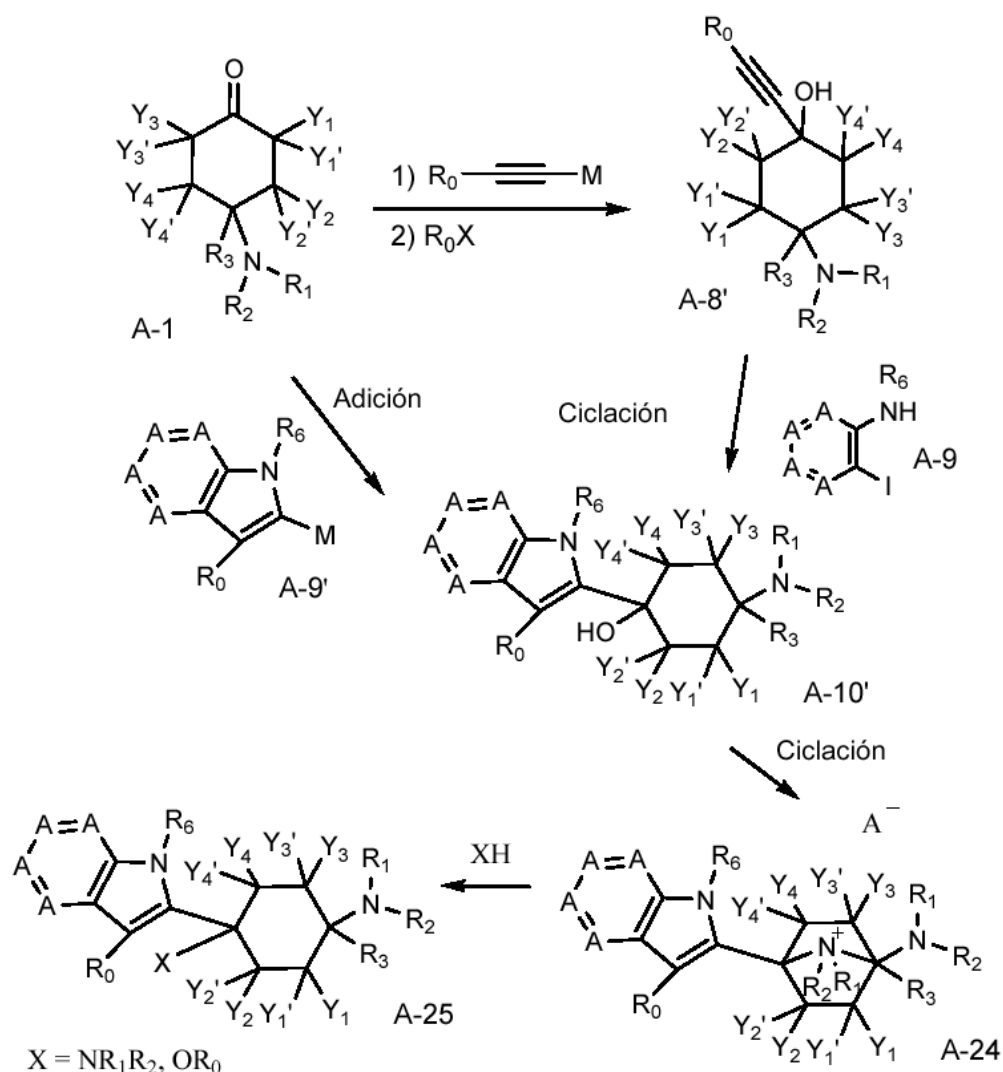
Paso 5:

20 Los derivados indol A-22 pueden convertirse en las amidas A-23 por métodos que los expertos ya conocen. Uno de los métodos conocidos es por ejemplo la reacción de A-22 con un ácido carboxílico con adición de un reactivo de condensación, por ejemplo un carbonildiimidazol.

Los derivados indol A-22 pueden convertirse en las sulfonamidas A-23 por métodos que los expertos ya conocen. Un método conocido es la reacción de A-22 con un cloruro de sulfonilo con adición de una base, por ejemplo trietilamina.

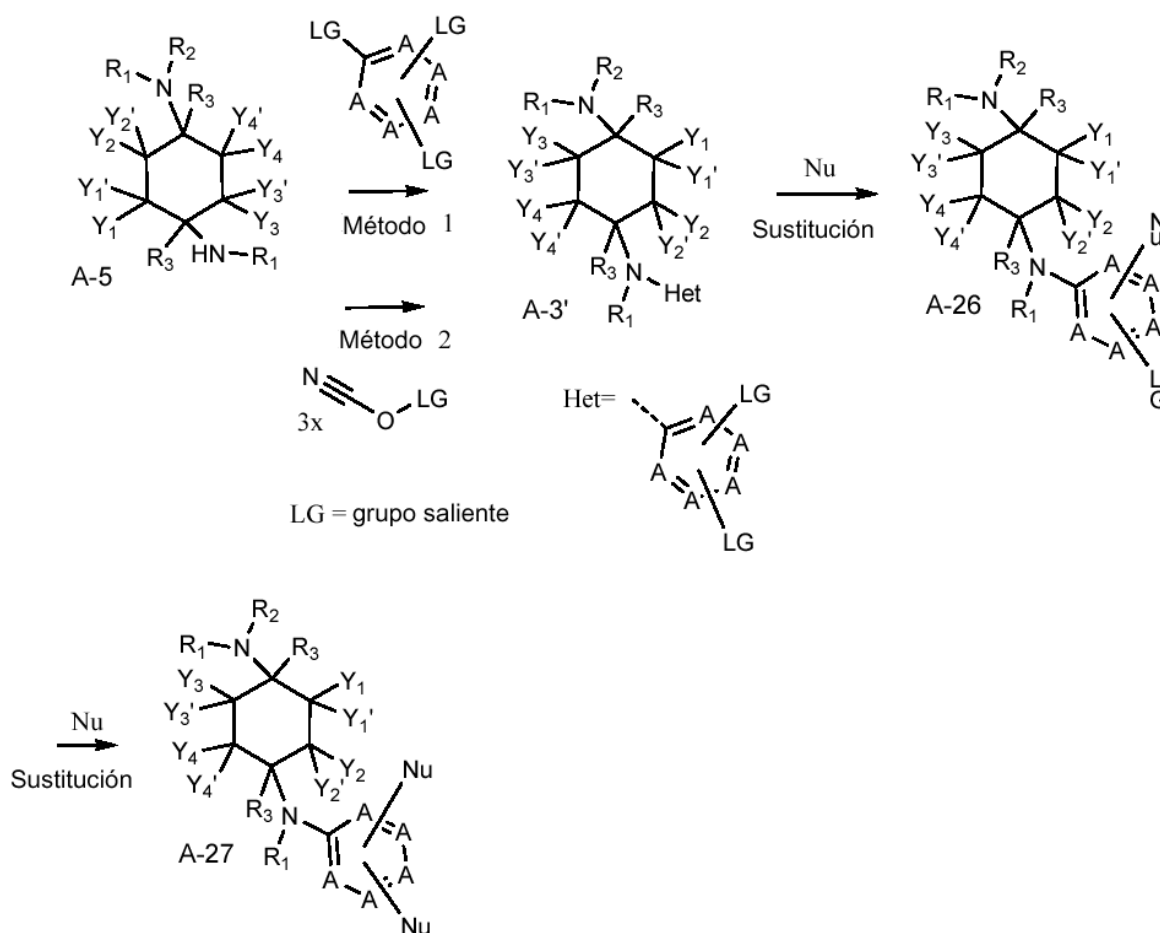
25 Los derivados indol A-22 pueden convertirse en las aminas A-23 por métodos que los expertos ya conocen. Uno de tales métodos conocidos puede ser por ejemplo la reacción de A-22 con un aldehído con adición de un reductor, por ejemplo borohidruro sódico.

Método 2:



- Las ciclohexanoaminas sustituidas de tipo A-25 pueden sintetizarse a partir del educto A-1 por reacción con alquinos metalados. La conversión de los carbinoles A-8' y A-9 en las 4-alkiloxiciclohexano-1-aminas sustituidas de tipo A-10' puede realizarse en disolventes orgánicos, por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilformamida, benceno, tolueno, xilenos, dimetoxietano o dietilenglicol dimetil éter, en presencia de una base inorgánica, por ejemplo carbonato sódico, potásico o de cesio o fosfato potásico, en presencia de PdCl₂, Pd(OAc)₂, PdCl₂(MeCN)₂, PdCl₂(PPh₃)₂ o cloruro de [1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]-(3-cloropiridil)paladio (II) (PEPPSI[®]), eventualmente en presencia de ligandos adicionales, por ejemplo trifenil-, tri-*o*-tolil-, triciclohexil- o tri-*t*-butil-fosfina, eventualmente en presencia de catalizadores de transferencia de fases, por ejemplo cloruro de tetra-*n*-butilamonio, hidróxido de tetra-*n*-butilamonio o yoduro de tetra-*n*-butilamonio y a una temperatura entre 60°C y 180°C, incluso por irradiación con microondas. Como alternativa, también la reacción del heterociclo metalado A-9' con el educto A-1 en disolventes orgánicos y a una temperatura entre 25°C y -100°C puede conducir a los carbinoles de tipo A-10'. La posterior ciclación del A-10' para formar la sal amónica A-24 puede realizarse en disolventes orgánicos, en presencia de agentes fluorantes, a una temperatura entre 25°C y -100°C. La apertura de la sal A-24 para formar las ciclohexanoaminas sustituidas de tipo A-25 de la presente invención puede realizarse con nucleófilos apropiados en presencia o ausencia de disolventes orgánicos, a una temperatura entre 0°C y 180°C, también por irradiación con microondas.

f) Síntesis de N-heteroaril-1,4-diaminas



- Las ciclohexanoaminas sustituidas de los tipos A-26 y A-27 pueden sintetizarse a partir del educto A-5. Por reacción de heterociclos (método 1) o cianatos (método 2) con grupos salientes apropiados (por ejemplo cuando LG = Cl o 4-OMe-C₆H₄) se obtiene el compuesto intermedio A-3'. Los demás grupos salientes pueden reemplazarse sucesivamente con nucleófilos (Nu) idóneos y de este modo se obtienen las ciclohexanoaminas sustituidas de la invención del tipo A-26 y A-27.

g) Compuestos precursores

- Los compuestos de fórmulas generales A-1 y A-15 son productos comerciales, o pueden obtenerse por métodos ya conocidos del estado de la técnica o por métodos que los técnicos pueden derivar fácilmente del estado de la técnica. Son especialmente relevantes al respecto las citas siguientes: Jirkovsky y col., J. Heterocycl. Chem. 12, 937-940, 1975; Beck y col., J. Chem. Soc. Perkin 1, 813-822, 1992; Shinada y col., Tetrahedron Lett. 39, 7099-7102, 1996; Garden y col., Tetrahedron 58, 8399-8412, 2002; Lednicer y col., J. Med. Chem. 23, 424-430, 1980; Bandini y col., J. Org. Chem. 67, 15; 5386 – 5389, 2002; Davis y col., J. Med. Chem. 35, 1, 177-184, 1992; Yamagishi y col., J. Med. Chem. 35, 11, 2085-2094, 1992; Gleave y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 10, 1231-1236, 1998; Sandmeyer, Helv. Chim. Acta 2; 239, 1919; Katz y col., J. Med. Chem. 31, 6, 1244-1250, 1988; Bac y col., Tetrahedron Lett. 29, 2819, 1988; Ma y col., J. Org. Chem. 66, 4525, 2001; Kato y col., J. Fluorine Chem. 99, 1, 5 – 8, 1999.

- En lo que respecta a otros detalles de la síntesis de los compuestos de la invención, se remite en toda su extensión a los documentos WO 2002/090317, WO 2002/90330, WO 2003/008370, WO 2003/008371, WO 2003/080557, WO 2004/043899, WO 2004/ 043900, WO 2004/043902, WO 2004/043909, WO 2004/043949, WO 2004/043967, WO 2005/063769, WO 2005/066183, WO 2005/110970, WO 2005/110971, WO 2005/110973, WO 2005/110974, WO 2005/ 110975, WO 2005/110976, WO 2005/110977, WO 2006/018184, WO 2006/108565, WO 2007/079927, WO 2007/079928, WO 2007/079930, WO 2007/079931, WO 2007/124903, WO 2008/009415 y WO 2008/ 009416.

25 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención con más detalle, pero en modo alguno deberán considerarse como una limitación de la misma. Los ejemplos 24, 27, 52 y 81 son ejemplos según la invención, el resto de los ejemplos son ejemplos de referencia.

- 5 Los rendimientos de los compuestos obtenidos no se han optimizado. Todas las temperaturas se indican sin corregir. El término “éter” indica dietil éter, “AE” es acetato de etilo y “DCM” es diclorometano. El término “equivalentes” significa equivalentes ponderales, “p.f.” indica el punto o el intervalo de fusión, “desc.” indica descomposición, “t.amb.” indica temperatura ambiente, “abs.” indica absoluto (anhidro), “rac.” es racémico, “conc.” es concentrado, “min” son minutos, “h” son horas, “d” son días, “% en vol.” es el porcentaje en volumen, “% en p.” es el porcentaje en peso y “M” es molar, es decir la concentración expresada en moles/l.
- 10 Como fase estacionaria de la cromatografía de columna se emplea gel de sílice 60 (0,040-0,063 mm) de la empresa E. Merck, Darmstadt. Los análisis por cromatografía de capa fina se realizan en placa ya preparadas de CCF, gel de sílice 60 F 254, de la empresa E. Merck, Darmstadt. Las proporciones de mezcla de los eluyentes empleados para los análisis cromatográficos se indican siempre en volumen/volumen.

Ejemplo 1

- 15 1-(imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-fenilciclohexano-1,4-diamina, bis(2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato)
- a) 1,4-bis-dimetilamino-4-fenilciclohexanocarbonitrilo
- Se acidifica una mezcla de metanol (50 ml) y agua (50 ml) con ácido clorhídrico (37%, 0,2 ml) y, enfriando con hielo y agitando, se trata con una solución acuosa de dimetilamina (al 40%, 11,5 ml, 91 mmol). Después
- 20 se añaden a la solución 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (2,17 g, 10 mmol) y KCN (1,6 g, 24,6 mmol). Pasados 15 min se forma una solución transparente. Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a t.amb. durante 2,5 h, al cabo de aprox. 1 h empieza a precipitar un sólido blanco. Para completar la precipitación se enfría de nuevo la mezcla a 0°C con un baño de hielo durante 1 h. Se separa el precipitado por filtración con una frita y se seca con vacío sobre un baño que tiene una temperatura de 40°C. Se obtiene una mezcla de
- 25 diastereoisómeros del compuesto epigrafiado en un rendimiento de 1,83 g (67%) y con un punto de fusión de 82–92°C.
- RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 29,3*, 30,2, 31,2, 37,7, 38,2, 39,9, 58,4*, 60,2, 62,4*, 118,7, 119,0, 126,8, 127,4, 127,7, 128,0, 136,2*, 137,7*. *señales ensanchadas
- b) 1-[imino-(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-N,N,N',N'-tetrametil-4-fenilciclohexano-1,4-diamina [diastereoisómero
- 30 apolar y diastereoisómero polar]
- Con exclusión de humedad, a una solución de n-butil-litio (2,5N en n-hexano, 4 ml, 10 mmol) en THF seco (10 ml) se añade a 0°C N-metilindol [1,31 g, 10 mmol, disuelto en THF seco (10 ml)]. Se agita la mezcla manteniendo el enfriamiento durante 60 min, al cabo de aprox. 10 min empieza a precipitar un sólido. Después se añade la mezcla de diastereoisómeros del paso anterior [1,33 g, 5 mmol, disuelta en THF
- 35 seco(10 ml)] durante 10 min. Una vez finalizada la adición se retira el enfriamiento y después de alcanzar la t.amb. se agita la mezcla durante 18 h más. Para la purificación se trata la mezcla cuidadosamente con una mezcla de THF (5 ml) y agua (1 ml). Después se añade a la mezcla una disolución saturada de NaCl (30 ml). Se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (4 x 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ y después se concentran. Se purifica el residuo resultante (2,7 g) por
- 40 cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); acetato de etilo (100 ml), acetato de etilo/etanol 1:1 (100 ml), EtOH 50 ml]. De este modo se obtiene el diastereoisómero apolar con un rendimiento del 26% (526 mg), el diastereoisómero polar en un rendimiento del 32% (650 mg).
- c) 1-(imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-fenilciclohexano-1,4-diamina, bis(2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato)
- 45 Se disuelve el diastereoisómero apolar (230 mg, 0,61 mmol) en propan-2-ol (5 ml) a ebullición y se trata con una solución caliente de ácido cítrico [382 mg, 2 mmol, en propan-2-ol (4 ml)]. Al enfriar la solución a t.amb. se forma un precipitado. Para completar la precipitación se mantiene la mezcla a 5°C durante 20 h, después se filtra el sólido con una frita y se seca. De este modo se obtiene el bicitrato en forma de sólido vidrioso en un rendimiento de 310 mg (64%).
- 50 RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 25,5 (propan-2-ol), 26,9, 27,4, 30,9, 37,5, 38,1, 43,3, 62,0 (propan-2-ol?), 62,7, 66,1*, 71,9, 101,3*, 110,1, 119,7, 120,7, 122,1, 126,3, 128,6, 128,8, 132,1*, 137,0, 137,3, 171,2, 173,5, 175,5. * señales muy ensanchadas

Ejemplo 2

(4-dimetilamino-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-(1-metil-1H-indol-2-il)metanona (diastereoisómero apolar)

5 Durante la síntesis del compuesto del ejemplo 6, paso b) se forma el compuesto apolar similar en forma de mezcla, esta (680 mg) se trata con HCl 2N (20 ml) y se agita a t.amb. durante 18 h. Precipita un sólido. Para la purificación se basifica la mezcla reaccionante a temperatura ambiente con NaOH 2N (30 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ y después se concentran. Los intentos de recristalización del producto en bruto resultante (en acetato de etilo y DMSO) no consiguen separar las impurezas. Se purifica una parte del producto en bruto resultante por cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); ciclohexano/acetato de etilo 2:8 (100 ml)]. De este modo se aísla el compuesto epigrafiado con un punto de fusión de 212–218°C, en una cantidad de 59 mg.

10 RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 24,6, 26,4*, 29,9, 32,3, 37,9, 45,6, 59,9* 67,6, 110,1, 110,6, 120,3, 122,7, 124,9, 125,8, 126,5, 127,3, 127,6, 134,4, 138,2*, 138,9, 198,2. *señales ensanchadas

Ejemplo 3

15 1-(imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-fenilciclohexano-1,4-diamina bis(2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato)(diastereoisómero polar)

20 Se disuelve el diastereoisómero polar del ejemplo 1, paso b) (248 mg, 0,66 mmol) en propan-2-ol (5 ml) a ebullición y se trata con una solución caliente de ácido cítrico [382 mg, 2 mmol, en propan-2-ol caliente (4 ml)]. Al enfriar la solución a t.amb. se forma un precipitado. Para completar la precipitación se mantiene la mezcla a 5°C durante 20 h, después se filtra el sólido con una frita y se seca. De este modo se obtiene el citrato en un rendimiento de 380 mg (73%, punto de fusión a partir de 80°C) en forma de bicitrato.

RMN-C¹³ (101 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 24,0, 25,4 (propan-2-ol), 28,1, 31,4, 37,4, 37,5, 43,4, 62,0, 64,4 (propan-2-ol), 67,8, 71,8, 103,4, 110,2, 119,7, 121,0, 122,4, 126,2, 128,8, 129,2, 129,3, 130,2, 136,2, 137,8, 170,9, 171,2, 175,6.

Ejemplo 4

25 (1,4-bis-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-(1-metil-1H-indol-2-il)metanona (diastereoisómero apolar)

30 Se trata el compuesto del ejemplo 1 (250 mg, 0,62 mmol) con HCl 2N (10 ml) y se agita a t.amb. durante 3 h y a 50°C (temperatura del baño) durante 1 h. Durante el tiempo de reacción se forma un precipitado. Para la purificación en primer lugar se neutraliza la mezcla reaccionante a temperatura ambiente con K₂CO₃ y después se basifica fuertemente con NaOH 2N (1 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ y después se concentran. Se purifica el residuo resultante (240 mg) por cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); ciclohexano/acetato de etilo 1:1, (100 ml)]. De este modo se separa el compuesto epigrafiado del producto de partida todavía existente y se obtiene en un rendimiento de 120 mg (48%) con un punto de fusión de 165–169°C (después de la recristalización en etanol).

35 RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 24,2, 30,2, 32,3, 37,9, 38,8, 59,0, 69,6, 110,1, 111,5, 120,3, 122,9, 125,0, 125,8, 126,3, 126,8, 127,4, 134,8, 139,0, 139,3, 198,9.

Ejemplo 5

(1,4-bis-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-(1-metil-1H-indol-2-il)metanona (diastereoisómero polar)

40 Se trata el compuesto del ejemplo 3 (360 mg, 0,9 mmol) con HCl 2N (10 ml) y se agita a 70°C (temperatura del baño) durante 4 h. Para la purificación en primer lugar se neutraliza la mezcla reaccionante a temperatura ambiente con K₂CO₃ y se basifica fuertemente con NaOH 2N (1 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ y después se concentran. Se purifica el residuo resultante (240 mg) por cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); ciclohexano/acetato de etilo 1:1, (150 ml), acetato de etilo (50 ml)]. De este modo se aísla el compuesto epigrafiado en un rendimiento de 234 mg (65%) con un punto de fusión de 109–111°C (después de la recristalización en propan-2-ol).

45 RMN-C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 25,2, 29,8, 32,5, 38,3, 38,5, 61,8, 69,7, 110,2, 111,7, 120,3, 122,9, 125,1, 125,8, 126,5, 127,8, 127,9, 133,7, 136,8, 139,2, 198,4.

Ejemplo 6

4-(imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexanoamina (diastereoisómero polar)

a) 4-dimetilamino-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo

5 Se acidifica una mezcla de metanol (50 ml) y agua (50 ml) con ácido clorhídrico (37%, 0,2 ml) y enfriando con hielo y agitando se trata con pirrolidina (7,5 ml, 91 mmol). Después se añade a la solución la 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (2,17 g, 10 mmol). Para conseguir la reacción más completa posible de la cetona se agita la mezcla durante 10 min. Después se añade KCN (1,6 g, 24,6 mmol). Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a t.amb. durante 2 d, precipitando un sólido blanco. Para completar la precipitación se enfría de nuevo la mezcla con un baño de hielo a aprox. 0°C durante 1 h. Se separa el precipitado por filtración con una frita y se seca con vacío sobre un baño que tiene una temperatura de 40°C. Se obtiene una mezcla de diastereoisómeros del compuesto epigrafiado en un rendimiento de 2,7 g (90%) y con un punto de fusión de 136–142°C.

AS 09460: RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 23,4, 23,5, 29,1*, 31,4, 32,3*, 37,7, 38,2, 48,0, 48,1, 58,8*, 60,3*, 61,8*. 62,2*, 119,7, 120,0, 126,7, 126,8, 127,4, 127,7, 127,9, 136,4*, 137,5*. *señales ensanchadas

15 b) 4-(imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-4-(pirrolidin-1-il)-ciclohexanoamina(diastereoisómero polar)

20 Con exclusión de humedad, a una solución de n-butil-litio (2,5N en n-hexano, 4 ml, 10 mmol) en THF seco (10 ml) se le añade a 0°C N-metilindol [1,31 g, 10 mmol, disuelto en THF seco (10 ml)]. Se agita la mezcla manteniendo el enfriamiento durante 60 min, al cabo de aprox. 10 min empieza a precipitar un sólido. Después se añade la mezcla de diastereoisómeros del paso anterior [1,49 g, 5 mmol, disuelta en THF seco (20 ml)] durante 20 min. Una vez finalizada la adición se retira el enfriamiento y una vez alcanzada la t.amb. se agita la mezcla durante 18 h. Para la purificación se trata la mezcla cuidadosamente con una mezcla de THF (5 ml) y agua (1 ml). Después se añade a la mezcla una disolución saturada de NaCl (30 ml). Se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (4 x 20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con $MgSO_4$ y después se concentran. Se purifica el residuo resultante (2,78 g) por cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); acetato de etilo (200 ml), acetato de etilo/etanol 1:1 (50 ml)]. De este modo se aísla el diastereoisómero más polar en un rendimiento de 6% (140 mg) en forma de masa viscosa. Se obtiene el diastereómero apolar en forma de mezcla.

30 RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 24,2, 26,0, 29,8, 31,7, 38,2, 44,9, 61,3, 64,2, 104,9, 109,8, 119,9, 121,4, 122,7, 126,5, 127,0, 127,6, 127,7, 137,0, 137,3, 138,3, 175,2

Ejemplo 7

(4-dimetilamino-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-(1-metil-1H-indol-2-il)metanona (diastereoisómero polar)

35 Se trata el compuesto del ejemplo 6, paso b) (99 mg, 0,23 mmol) con HCl 2N (3 ml) y se agita a t.amb. durante 18 h. Inmediatamente después de la adición del ácido, la solución vira al anaranjado. Para la purificación se basifica la mezcla reaccionante a temperatura ambiente con NaOH 2N (5 ml). Se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con $MgSO_4$ y después se concentran. Se purifica el residuo resultante (84 mg) por cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); acetato de etilo (120 ml)]. De este modo se aísla el compuesto epigrafiado en un rendimiento de 68 mg (68%), con un punto de fusión a partir de 134°C.

40 RMN- C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 24,1, 26,3*, 29,9, 32,4, 38,3, 45,3, 61,6*, 67,9, 110,2, 111,1, 120,3, 122,9, 125,0, 125,9, 126,5, 127,8, 127,9, 134,1, 136,9*, 139,1, 198,1. *señales ensanchadas

Ejemplo 8

N,N,N'-trimetil-1,4-difenil-ciclohexano-1,4-diamina (diastereómero apolar)

a) 4-dimetilamino-1-metilamino-4-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

45 A una solución enfriada a 0°C de ácido clorhídrico 4N (3,75 ml) y metanol (2,25 ml) se añade una solución acuosa de metilamina del 40% (8,7 ml, 69 mmol) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (3,13 g, 14,4 mmol), disuelta en metanol (15 ml). Después se trata la mezcla reaccionante con cianuro potásico (2,25 g, 34 mmol) y se agita a t.amb. durante 5 d. Para la purificación se trata la mezcla con agua (60 ml) y se extrae con éter (3x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío.
50 Rendimiento = 3,48 g (94%), mezcla de diastereómeros.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,31 (1 H, m); 1,64 (1 H, m); 1,79 (2 H, m); 1,93 (6 H, d); 2,03 (2 H, m); 2,22 y 2,34 (3 H, dd); 2,77 (1 H, m); 2,63 y 2,77 (1 H, m); 7,33 (5 H, m).

b) N,N,N'-trimetil-1,4-difenil-ciclohexano-1,4-diamina (diastereómero apolar)

5 En atmósfera de argón se deposita fenil-litio (8,4 ml, 15 mmol, solución 1,8M en dibutil éter) en un matraz y a t.amb. se trata por goteo con una solución de la mezcla de diastereoisómeros del paso anterior (1,29 g, 5 mmol) en dietil éter (15 ml). Con ello se calienta la solución reaccionante a 35°C y precipita un sólido. Se mantiene la mezcla reaccionante a ebullición (baño a 50°C) a reflujo durante 30 min, después se hidroliza en un baño de hielo (0-10°C) con una disolución de NH_4Cl del 20% (10 ml) y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con éter (2x 30 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se separa el residuo por cromatografía flash (50 g de gel de sílice) con cloroformo/metanol (20:1→9:1→1:1 + 1% de TEA). Rendimiento = 283 mg (18%) del diastereómero apolar, aceite.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,64 (2 H, m); 1,86 (3 H, s); 1,92 (6 H, s); 2,09 (6 H, m); 7,25 (2 H, m); 7,35 (6 H, m); 7,49 (2 H, m).

15 Ejemplo 9

N,N,N'-trimetil-1,4-difenil-ciclohexano-1,4-diamina (diastereómero polar)

Con la purificación del compuesto del ejemplo 8, paso b) se aísla también el diastereómero polar. Rendimiento = 306 mg (20%) de diastereómero polar.

20 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,47 (2 H, m); 1,87 (5 H, m); 1,95 (6 H, s); 2,13 (4 H, m); 7,10 (1 H, m); 7,23 (5 H, m); 7,34 (4 H, m).

Ejemplo 10

N,N,N',N'-tetrametil-1,4-difenil-ciclohexano-1,4-diamina (diastereómero apolar)

25 Se trata una solución del compuesto del ejemplo 8 (242 mg, 0,78 mmol) y formalina (1,1 ml, solución acuosa del 37%) en acetonitrilo (10 ml) en porciones con cianoborohidruro sódico (200 mg, 3,2 mmol) y se agita a t.amb. durante 45 min. Después se añade ácido acético conc. hasta neutralizar la mezcla reaccionante y se agita a t.amb. durante 45 min. Para la purificación se elimina el disolvente con vacío, se recoge el residuo en NaOH 2N (10 ml) y después se extrae con éter (3x 10 ml). Se seca la solución orgánica con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía flash con $CHCl_3/MeOH$ (1:1). Rendimiento = 230 mg (92%). Punto de fusión = 117–118°C.

30 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,76 (4 H, ancha); 1,96 (12 H, s); 2,28 (4 H, ancha); 7,15 (2 H, m); 7,27 (8 H, m).

Ejemplo 11

N,N,N',N'-tetrametil-1,4-difenil-ciclohexano-1,4-diamina (diastereómero polar)

35 Se trata una solución del compuesto del ejemplo 9, paso b) (223 mg, 0,72 mmol) y formalina (1,0 ml, solución acuosa del 37%) en acetonitrilo (10 ml) en porciones con cianoborohidruro sódico (182 mg, 2,9 mmol) y se agita a t.amb. durante 45 min. Después se añade ácido acético conc. hasta neutralizar la mezcla reaccionante y se agita a t.amb. durante 45 min. Para la purificación se elimina el disolvente con vacío, se recoge el residuo en NaOH 2N (10 ml) y después se extrae con éter (3x 10 ml). Se seca la solución orgánica con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía flash con $CHCl_3/MeOH$ (9:1). Rendimiento = 160 mg (69%). Punto de fusión = 197–198°C.

40 RMN- H^1 (CD_3OD) δ = 1,47 (4 H, d); 1,91 (12 H, s); 2,75 (4 H, d); 7,32 (2 H, m); 7,46 (8 H, m).

Ejemplo 12

1-bencil-N,N,N',N'-tetrametil-4-fenil-ciclohexano-1,4-diamina (diastereómero apolar)

a) 1,4-bis-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

45 A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (14 ml) y metanol (5 ml) se añade, enfriando con hielo, una solución acuosa de dimetilamina del 40% (14 ml, 110,5 mmol), 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (5,00 g, 23,04 mmol) y cianuro potásico (3,60 g, 55,3 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 d y

después de la adición de agua (200 ml) se extrae con éter (4 x 150 ml). Después de concentrar la solución se recoge el residuo con diclorometano (200 ml) y se seca con sulfato magnésico durante una noche, se filtra y se elimina el disolvente con vacío. Se obtiene el nitrilo en forma de aceite, que cristaliza. Rendimiento = 5,87 g (90%).

- 5 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,36 (1H, m); 1,61 (1 H, m); 1,61 (2 H, m); 1,92 (8 H, m); 2,16 (4 H, m); 2,28 (3 H, s); 2,44 (1 H, m); 2,59 (1 H, m); 7,35 (5 H, m).

b) 1-bencil-N,N,N',N'-tetrametil-4-fenilciclohexano-1,4-diamina (diastereómero apolar)

- 10 Se disuelve el compuesto epigrafiado del paso anterior (5,84 g, 20,5 mmol) en THF (115 ml) y enfriando con hielo se trata por goteo con cloruro de bencil-magnesio 2M (36 ml, 71,57 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con una disolución de cloruro amónico al 20% (15 ml) y agua (10 ml) y se extrae con dietil éter (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml), se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra en vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash con ciclohexano/acetato de etilo (1:1). Rendimiento = 770 mg (11%) diastereómero apolar.

- 15 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,57 (4 H, m); 1,72 (2 H, m); 1,79 (6 H, s); 2,19 (6 H, s); 2,23 (2 H, m); 2,63 (2 H, s); 7,26 (10 H, m).

Ejemplo 13

1-bencil-N,N,N',N'-tetrametil-4-fenil-ciclohexano-1,4-diamina (diastereómero polar)

- 20 Con la purificación del compuesto del ejemplo 12, paso b) se aísla también el diastereómero polar. Se purifica el residuo por cromatografía flash con ciclohexano/acetato de etilo (1:1). Se obtiene el diastereómero apolar limpio. Se aísla el diastereómero polar contaminado y se purifica de nuevo por cromatografía flash con acetonitrilo/metanol/ NH_4Cl 1N (9:1:1). Rendimiento = 600 mg (9%) del diastereómero polar.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 0,88 (2 H, t); 1,70 (2 H, m); 1,85 (6 H, s); 1,90 (2 H, m); 2,14 (2 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,48 (2 H, s); 7,00 (6 H, m); 7,18 (4 H, m).

- 25 RMN- C^{13} (DMSO- d_6) δ = 27,1; 28,6; 36,3; 36,8; 37,8; 57,0; 60,5; 125,2; 125,8; 127,1; 127,2; 130,2; 136,9; 138,7.

Ejemplo 14

4-metoxi-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato

- 30 a) [4-metoxi-4-(3-metoxi-1-prop-1-yl)-1-fenilciclohexil]dimetilamina

- 35 En atmósfera de argón, a una solución 2,5 M de butil-litio en hexano (8,4 ml, 21,0 mmol) se añade por goteo, a $-30^\circ C$, a metil propargil éter (1,47 g, 21,0 mmol), disuelto en THF abs. (15 ml). Después se añade a $-30^\circ C$ una solución de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (4,34 g, 20,0 mmol) en THF abs. (20 ml) y bromuro de litio (0,87 g, 10 mmol), disuelto en THF abs. (2,5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a $-5^\circ C$, se añade por goteo una solución de yoduro de metilo (4,25 g, 30 mmol) en DMSO abs. (25 ml) y se agita a $50^\circ C$ durante 2 h. Para la purificación se añade agua (30 ml) a la mezcla reaccionante enfriando con un baño de hielo y se extrae con ciclohexano (4 x 50 ml). Se lava la fase orgánica con una disolución de cloruro amónico al 20%, se seca con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía flash con $CHCl_3/MeOH$ (20:1). Rendimiento = 2,34 g (39%)

- 40 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,57 (2 H, m); 1,96 (10 H, m); 2,25 (2 H, m); 3,18 (3 H, s); 3,27 (3 H, m); 4,05 (2 H, s); 7,37 (5 H, m).

b) [4-metoxi-4-(3-metoxi-1-prop-1-yl)-1-fenilciclohexil]dimetilamina

- 45 En atmósfera de argón se disuelven 2-yodoanilina (328 mg, 1,5 mmol), el compuesto epigrafiado del paso anterior (452 mg, 1,5 mmol) y carbonato sódico (795 mg, 7,5 mmol) en DMF abs. (10 ml). Después se añade el catalizador (PEPPSI[®], 204 mg, 0,3 mmol) y se agita la solución a $100^\circ C$ durante 24 h. Para la purificación se concentra la solución reaccionante negra con vacío hasta sequedad, se disuelve el residuo con $CHCl_3$ y se lava con agua. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía flash con $CHCl_3/MeOH$ (20:1 \rightarrow 9:1). Rendimiento = 71 mg (12%).

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 1,62 (2 H, m); 2,22 (10 H, m); 2,63 (2 H, m); 3,00 (3 H, s); 3,10 (3 H, m); 4,46 (2 H, s); 6,95 (2 H, m); 7,28 (1 H, d); 7,46 (6 H, m); 10,72 (1 H, s).

c) 4-metoxi-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato

- 5 Se disuelve el compuesto epigrafiado del paso anterior (217 mg, 0,55 mmol) en etanol caliente (4 ml) y se trata con una solución de ácido cítrico (106 mg, 0,55 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de un reposo de 2 horas en el frigorífico y adición de éter se filtra con succión el sólido resultante y se seca con vacío. Rendimiento = 165 mg (51%). Punto de fusión = 184–186°C.

10 RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 1,61 (2 H, m); 2,22 (4 H, m); 2,37 (6 H, s); 2,52 (4 H, m); 3,01 (3 H, s); 3,08 (3 H, m); 4,45 (2 H, s); 6,99 (2 H, m); 7,25 (1 H, d); 7,50 (4 H, m); 7,65 (2 H, m); 10,73 (1 H, s).

Ejemplo 15

4-(benciloxi)-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina

a) [4-benciloxi-4-(3-metoxi-1-propil)-1-fenilciclohexil]dimetilamina

- 15 En atmósfera de argón, a una solución 2,5M de butil-litio en hexano (2,1 ml, 5,2 mmol) se le añade por goteo a -30°C metil propargil éter (0,36 g, 5,2 mmol), disuelto en THF abs. (5 ml). Después se añade a -30°C una solución de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (1,08 g, 5,0 mmol) en THF abs. (5 ml) y bromuro de litio (0,22 g, 2,5 mmol), disuelto en THF abs. (2,0 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a -5°C, se le añade por goteo una solución de bromuro de bencilo (1,28 g, 7,5 mmol) en DMSO abs. (10 ml) y se agita a 50°C durante 2 h. Para la purificación, a la mezcla reaccionante se le añade agua (10 ml) enfriando con un baño de hielo y se extrae con ciclohexano (4 x 20 ml). Se lava la fase orgánica con una disolución de cloruro amónico al 20%, se seca con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (40:1). Rendimiento = 541 mg (29%), del compuesto apolar.

20 RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 1,67 (2 H, m); 1,94 (6 H, s); 2,04 (4 H, m); 2,30 (2 H, m); 3,19 (3 H, s); 4,09 (2 H, s); 4,60 (2 H, s); 7,31 (10 H, m).

- 25 b) 4-(benciloxi)-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-amina

- 30 En atmósfera de argón se disuelven 2-acetilamino-yodoanilina (359 mg, 1,37 mmol), el compuesto epigrafiado del paso anterior (519 mg, 1,37 mmol) y carbonato sódico (726 mg, 6,85 mmol) en DMF abs. (10 ml). Después se añade el catalizador (PEPPSI, 190 mg, 0,28 mmol) y se agita la solución a 100°C durante 24 h. Para la purificación se concentra la solución reaccionante negra con vacío hasta sequedad, se disuelve el residuo con CHCl_3 y se lava con agua. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1). Rendimiento = 210 mg (33%).

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 1,67 (2 H, m); 1,61 (2 H, m); 2,10 (6 H, ancha s); 2,38 (2 H, m); 2,70 (2 H, m); 3,11 (3 H, s); 4,13 (2 H, s); 4,57 (2 H, s); 7,02 (2 H, m); 7,30 (12 H, m); 10,78 (1 H, s).

Ejemplo 16

- 35 4-etoxi-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato

a) [4-etoxi-4-(3-metoxi-1-propil)-1-fenilciclohexil]dimetilamina

- 40 En atmósfera de argón, a una solución 2,5M de butil-litio en hexano (8,4 ml, 21,0 mmol) se le añade por goteo a -30°C metil propargil éter (1,47 g, 21,0 mmol), disuelto en THF abs. (15 ml). Después se le añade a -30°C una solución de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (4,34 g, 20,0 mmol) en THF abs. (20 ml) y bromuro de litio (0,87 g, 10 mmol), disuelto en THF abs. (2,5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a -5°C, se le añade por goteo una solución de yoduro de etilo (4,68 g, 30 mmol) en DMSO abs. (30 ml) y se agita a 50°C durante 2 h. Para la purificación, a la mezcla reaccionante se le añade agua (30 ml) enfriando con un baño de hielo y se extrae con ciclohexano (4 x 50 ml). Se lava la fase orgánica con una disolución de cloruro amónico al 20%, se seca con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1). Rendimiento = 3,92 g (62%)

45 RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 1,12 (3 H, t); 1,58 (2 H, m); 1,96 (10 H, m); 2,25 (2 H, m); 3,17 (3 H, s); 3,51 (2 H, q); 4,04 (2 H, s); 7,37 (5 H, m).

b) [4-etoxi-4-(3-metoximetil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexil]dimetilamina

En atmósfera de argón se disuelve N-(2-yodofenil)acetamida (522 mg, 2,0 mmol), el compuesto epigrafiado del paso anterior (631 mg, 2,0 mmol) y carbonato sódico (1,06 g, 10,0 mmol) en DMF abs. (10 ml). Después se añade el catalizador (PEPSI, 272 mg, 0,4 mmol) y se agita la solución a 100°C durante 24 h. Para la purificación se concentra la solución reaccionante negra con vacío hasta sequedad, se disuelve el residuo con CHCl_3 y se lava con agua. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía flash con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1). Rendimiento = 249 mg (31%).

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 1,11 (3 H, t); 1,61 (2 H, m); 1,99 (8 H, m); 2,19 (2 H, m); 2,48 (2 H, m); 3,12 (5 H, m); 4,53 (2 H, s); 6,99 (2 H, m); 7,27 (2 H, d); 7,47 (5 H, m); 10,61 (1 H, s).

10 c) 4-etoxi-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanoamina, 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato

Se disuelve el compuesto epigrafiado del paso anterior (188 mg, 0,462 mmol) en etanol caliente (4 ml) y se le añade una solución de ácido cítrico (89 mg, 0,462 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de un reposo de 2 horas en el frigorífico y adición de éter, se filtra con succión el sólido resultante y se seca con vacío. Rendimiento = 152 mg (55%). Punto de fusión = 166–167°C.

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 1,12 (3 H, t); 1,57 (2 H, m); 2,17-2,35 (10 H, m); 2,58 (4 H, m); 2,70 (2 H, m); 3,11 (3 H, m); 4,51 (2 H, s); 6,98 (2 H, m); 7,24 (2 H, d); 7,43 (4 H, m); 7,62 (2 H, m); 10,67 (1 H, s).

Ejemplo 17

N-((-4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil)metil)acetamida, 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato

20 a) dimetil-(4-metilen-1-fenilciclohexil)-amina

En atmósfera de argón se deposita tert-BuOK (0,550 g, 4,74 mmol) en un matraz que contiene éter abs. (10 ml) y se añade bromuro de metil-trifenilfosfonio (1,89 g, 4,74 mmol). Después se calienta a 40°C durante 30 min. Después de este tiempo de reacción se añade cuidadosamente por goteo 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (1,00 g, 4,60 mmol), disuelta en THF abs. (10 ml), y se calienta la solución reaccionante a 50°C durante 5 h. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se concentra con vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo en dioxano (50 ml) y se trata con HCl/dioxano (5 ml). Se filtra con succión el sólido precipitado y se lava con éter. Se basifica con NaOH 2N el clorhidrato aislado y se extrae con diclorometano (2 x 80 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra con vacío. Rendimiento = 0,86 g (61%).

30 RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 1,82 (2 H, m); 1,99 (2 H, m); 2,30 (2 H, m); 2,43 (6 H, d); 3,01 (2 H, m); 4,67 (2 H, s); 7,55 (3 H, m); 7,72 (2 H, m).

b) 4-dimetilamino-1-metil-4-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

Se disuelve el complejo de sales de R-R-cobalto (II) (ligando de Jacobsen, 26,0 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (5 ml), se trata con ácido acético (29 μl , 0,08 mmol, 2 eq.) y se agita en un matraz abierto durante 30 min. Después se concentra la mezcla con vacío y por destilación azeotrópica con tolueno se elimina el exceso de ácido acético. En atmósfera de argón se deposita el catalizador de cobalto (III) preparado en etanol abs. (5 ml). Después de 2 min se añade el compuesto epigrafiado del paso anterior (0,860 g, 3,99 mmol) disuelto en etanol (8 ml), cianuro de p-toluensulfonilo (714 mg, 5,58 mmol) y después fenilsilano (0,49 ml, 3,99 mmol). Después se añade de nuevo etanol (5 ml) y se agita la solución reaccionante a temperatura ambiente durante 3 d. Se concentra la mezcla con vacío hasta sequedad y se purifica el residuo por cromatografía flash (2 x gel de sílice normal y 1 x gel de sílice ultrafino) con acetato de etilo. Los trabajos posteriores han confirmado que basta con una sola cromatografía de columna a través de gel de sílice ultrafino con cloroformo/metanol (20:1). Rendimiento = 0,130 g (13%).

45 RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 1,09 (2 H, m); 1,16 (3 H, s); 1,78 (2 H, m); 1,87 (2 H, m); 1,92 (6 H, s); 2,56 (2 H, m); 7,32 (5 H, m).

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) δ = 25,4; 29,8; 33,1; 33,7; 37,8; 60,3; 124,5; 126,5; 127,5; 127,7; 135,4.

c) (4-aminometil-4-metil-1-fenilciclohexil)dimetilamina

En atmósfera de argón se deposita el LiAlH_4 (38,0 mg, 0,81 mmol) en un matraz que contiene THF abs. (5 ml), se le añade lentamente el compuesto epigrafiado del paso anterior (0,130 g, 0,54 mmol), disuelto en THF

abs. (5 ml) y se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h. Después se le añaden enfriando con hielo THF (10 ml) y agua (4 ml) y se continúa la agitación durante 30 min. Se filtra el precipitado sobre Celite y se lava con diclorometano (50 ml). Se concentra el líquido filtra con vacío hasta sequedad. Rendimiento = 0,12 g (90%).

- 5 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 0,72 (3 H, s); 0,99 (2 H, m); 1,13 (2 H, t, NH₂); 1,50 (2 H, m); 1,84 (2 H, m); 1,90 (6 H, s); 2,04 (2 H, m); 2,39 (2 H, t); 7,24 (5 H, m).

d) N-(4-dimetilamino-1-metil-4-fenil-ciclohexilmetil)acetamida

- 10 Se disuelve el compuesto del paso anterior (0,120 g, 0,48 mmol) en THF abs. (2,5 ml) y se añade trietilamina (72,0 μ l, 0,53 mmol) y cloruro de acetilo (42,0 mg, 38,0 μ l, 0,53 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentra la mezcla con vacío hasta sequedad, se recoge el residuo en acetato de etilo (10 ml) y se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 ml) y con una disolución saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío. Rendimiento = 109 mg (77%).

- 15 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 0,71 (3 H, s); 0,96 (2 H, m); 1,17 (2 H, m); 1,47 (2 H, m); 1,84 (3 H, s); 1,91 (6 H, s); 2,11 (2 H, m); 3,02 (2 H, d) 7,30 (5 H, m); 7,69 (1 H, t).

e) N-((-4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil)metil)acetamida, 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato

- 20 Se disuelve el compuesto del paso anterior (102 mg, 0,35 mmol) en etanol caliente (4 ml). Se disuelve el ácido cítrico (67,0 mg, 0,35 mmol) en etanol caliente (1,0 ml) y se añade al anterior. Después se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Dado que no se forma precipitado alguno, se concentra la solución con vacío. Se agita el residuo con éter, se concentra de nuevo con vacío y después se seca con vacío. Se obtiene el citrato deseado en forma de sólido poroso. Rendimiento = 167 mg (98%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 0,62 (3 H, s); 0,92 (2 H, m); 1,45 (2 H, m); 1,83 (3 H, s); 2,07-2,60 (14 H, m); 3,07 (2 H, d) 7,46 (5 H, m); 7,72 (1 H, t).

Ejemplo 18

- 25 4-cloro-N-((-4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil)metil)bencenosulfonamida, 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato

a) 4-cloro-N-(4-dimetilamino-1-metil-4-fenil-ciclohexilmetil)bencenosulfonamida

- 30 Se disuelve el compuesto del ejemplo 17, paso c) (0,160 g, 0,65 mmol) en THF abs. (3,4 ml), se añade trietilamina (97 μ l, 0,714 mmol) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (151 mg, 0,71 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 d. Se concentra la mezcla con vacío hasta sequedad y se purifica el residuo por cromatografía flash: 1ª columna con acetato de etilo/etanol (9:1) y 2. columna con acetato de etilo. Rendimiento = 70 mg (26%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6): espectro de resolución pésima.

- 35 b) 4-cloro-N-((-4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil)metil)bencenosulfonamida, 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato

- 40 Se disuelve el compuesto del paso anterior (0,070 g, 0,17 mmol) en isopropanol caliente (4 ml). Se disuelve ácido cítrico (32,0 mg, 0,17 mmol) en isopropanol caliente (1,0 ml) y se añade al anterior. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Dado que no se forma precipitado alguno, se concentra la solución con vacío. Se agita el residuo con éter, se concentra de nuevo con vacío y después se seca con vacío. Se obtiene el citrato deseado en forma de sólido poroso. Rendimiento = 58 mg (57%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 0,64 (3 H, m); 0,90-1,04 (6 H, m); 1,54 (2 H, m); 1,92 (2 H, m); 2,31 (6 H, s); 2,73 (4 H, m); 7,47-7,84 (5 H, m); 10,8 (2 H, ancha).

Ejemplo 19

- 45 N-((1-butil-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)metil)-4-clorobencenosulfonamida, 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato

a) (4-butiliden-1-fenilciclohexil)dimetilamina

5 En atmósfera de argón se deposita el tert-butolato potásico (2,75 g, 23,7 mmol) en un matraz que contiene éter abs. (50 ml) y se le añade el bromuro de butil-trifenilfosfonio (9,45 g, 23,7 mmol). Se calienta la mezcla a 40°C durante 30 min. Después se añade cuidadosamente, por goteo, 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (5,00 g, 23,0 mmol), disuelta en THF abs. (50 ml) (reacción exotérmica). Se calienta la mezcla a 50°C durante 6,5 h y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla con vacío a sequedad, se recoge el residuo en dioxano (20 ml) y se le añade HCl/dioxano (5 ml). Se forma un precipitado. Este se filtra, se lava con éter (10 ml), después se basifica con NaOH 2N y se extrae con diclorometano (2 x 40 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío hasta sequedad. Rendimiento = 4,60 g (77%).

10 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,83 (3 H, t); 1,27 (2 H, m); 1,94 (9 H, m); 2,09 (5 H, m); 2,29 (2 H, m); 5,04 (1 H, t); 7,23 (1 H, m); 7,36 (4 H, m).

b) 1-butil-4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

15 En atmósfera de argón se deposita el catalizador de cobalto III (297 mg, 0,456 mmol) en un matraz que contiene etanol abs. (100 ml). Después se añade el compuesto del paso anterior (11,6 g, 45,3 mmol), disuelto en etanol (40 ml), y después se añade cianuro de p-toluensulfonilo (13,0 g, 68,0 mmol), fenilsilano (5,6 ml, 45,3 mmol) y etanol (10 ml). La temperatura sube a 35°C, por ello se enfría con agua-hielo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 72 h y después se concentra con vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía flash con cloroformo/metanol (20:1). La sustancia ya purificada se purifica de nuevo por cromatografía de columna MPLC con cloroformo/metanol (50:1, 20:1). Rendimiento = 0,233 g (1,8%).

20 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,83 (3 H, t); 1,08 (2 H, m); 1,27 (6 H, m); 1,75 (2 H, m); 1,93 (8 H, m); 2,63 (2 H, m); 7,36 (5 H, m).

c) (4-aminometil-4-butyl-1-fenilciclohexil)dimetilamina

25 Se disuelve el compuesto del paso anterior (247 mg, 0,856 mmol) en THF abs. (5 ml). Después se añade en atmósfera de argón el LiAlH₄ (64 mg, 1,71 mmol) y se calienta la mezcla a ebullición durante 5,5 h. Para la purificación se añaden a la mezcla, enfriando con hielo, el THF (12 ml) y H₂O (5 ml) y después se agita durante 30 min. Se filtra la mezcla sobre una frita con tierra de diatomeas (2 cm), se enjuaga con diclorometano (50 ml) y cloroformo (50 ml) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash con cloroformo/metanol (20:1, 9:1, metanol). Rendimiento = 70 mg (28%).

30 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,80 (3 H, t); 1,08 (9 H, m); 1,45 (2 H, m); 1,93 (10 H, m); 2,45 (2 H, m); 7,31 (5 H, m).

d) N-(1-butyl-4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilmetil)-4-cloro-bencenosulfonamida

35 En atmósfera de argón se disuelve el compuesto del paso anterior (65,0 mg, 0,225 mmol) en THF abs. (5 ml) y se le añade trietilamina (33,5 µl, 0,247 mmol). Después se añade a la mezcla cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (52,0 mg, 0,247 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después se concentra con vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo en acetato de etilo (10 ml) y se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 ml) y una disolución saturada de NaCl (2 x 10 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío hasta sequedad. Rendimiento = 103 mg (98%).

40 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,76 (3 H, t); 0,97 (8 H, m); 1,44 (2 H, m); 1,87 (10 H, m); 2,63 (2 H, m); 7,35 (5H, m); 7,52 (1 H, t); 7,68 (2 H, m); 7,85 (2 H, m).

e) N-((1-butyl-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)metil)-4-clorobencenosulfonamida, 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato

45 Se disuelve el compuesto del paso anterior (103 mg, 0,22 mmol) en etanol caliente (3 ml). Se disuelve ácido cítrico (42 mg, 0,22 mmol) en etanol caliente (1 ml) y se añade al anterior. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío hasta sequedad. Rendimiento = 128 mg (88%). Punto de fusión: sólido poroso.

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,86 (3 H, t); 0,94 (6 H, m); 1,10 (2 H, m); 1,50 (2 H, m); 1,86 (2 H, m); 2,28 (6 H, s); 2,51-2,64 (6 H, m); 7,52 (6 H, m); 7,72 (2 H, t); 7,87 (2 H, m).

50 **Ejemplo 20**

(4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(4-fenilbutil)ciclohexil)metanol (diastereoisómero apolar)

a) 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo

5 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (28,9 g, 169 mmol), etilenglicol (36,7 g, 33,0 ml, 592 mmol) y ácido p-toluensulfónico (380 mg, 2,0 mmol) en tolueno (90 ml). Se vierte la solución reaccionante sobre éter (150 ml) y se lava con agua y una disolución de bicarbonato sódico al 5% (150 ml de cada uno de ellos). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. El producto en bruto se obtiene puro (26,8 g), razón por la cual se puede utilizar directamente para el paso siguiente. Rendimiento = 26,8 g (74%), aceite incoloro.

b) 8-(4-fenilbutil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo

10 En atmósfera de argón se añaden lentamente por goteo a -78°C una solución 2,5M de n-butil-litio (2,5 g, 15,7 ml, 39,2 mmol) sobre una solución de diisopropilamina (3,96 g, 5,50 ml, 39,2 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (50 ml). Después se añaden sucesivamente por goteo 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidona (DMPU, 10,0 g, 9,42 ml, 78,2 mmol) y una solución del compuesto del paso anterior (8,40 g, 39,2 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (30 ml). Se continúa la agitación de la mezcla reaccionante a esta temperatura
15 durante 2 h, después se le añade por goteo una solución de 1-bromo-4-fenilbutano (10,0 g, 47,0 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (50 ml). Se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante una noche. Después se le añade una disolución saturada de cloruro amónico (50 ml) y se extrae con éter (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una disolución saturada de cloruro sódico (50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (17,7 g) por cromatografía flash
20 (400 g, 20 x 7,5 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (9:1). Rendimiento = 10,3 g (76%), aceite incoloro.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,12 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,39–1,62 (m, 12H); 1,91–2,03 (m, 2H); 2,54 (t, 2H, J = 7,4 Hz); 3,82 (s, 4H); 4,05 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 7,12–7,17 (m, 3H); 7,22–7,28 (m, 2H).

c) [8-(4-fenilbutil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]metanol

25 En atmósfera de argón, a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,50 g, 67,0 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (100 ml) se le añade por goteo a 65°C una solución del compuesto del paso anterior (10,2 g, 33,5 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (50 ml) y se agita a esta temperatura durante 3 h, después de ello la reacción ha finalizado. Después de enfriar la mezcla reaccionante se añade agua (4,5 ml) e hidróxido sódico 4N (1,1 ml) y se filtra el precipitado formado. Se lava el residuo con tetrahidrofurano (2 x 60 ml) y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se obtiene un producto puro, de modo que se puede emplear
30 directamente para el paso siguiente. Rendimiento = 9,44 g (93%), aceite amarillo claro.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,14–1,32 (m, 6H); 1,34–1,39 (m, 2H); 1,40–1,57 (m, 6H); 2,57 (t, 2H, J = 7,4 Hz); 3,17 (d, 2H, J = 5,2 Hz); 3,82 (s, 4H); 4,36 (t, 1H, J = 5,2 Hz); 7,13–7,19 (m, 3H); 7,24–7,29 (m, 2H).

d) 4-hidroximetil-4-(4-fenilbutil)ciclohexanona

35 Se trata una solución del compuesto del paso anterior (9,40 g, 30,9 mmol) en acetona (150 ml) con ácido clorhídrico 1N (32 ml) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se ajusta el pH de a solución reaccionante a 8 con hidróxido sódico 1N y se concentra con vacío. Se trata el residuo con agua (50 ml) y después se extrae con diclorometano (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una disolución saturada de cloruro sódico (30 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se obtiene un producto puro que puede utilizarse inmediatamente. Rendimiento = 7,96 g (99%), aceite amarillo claro.

40 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,19–1,67 (m, 10H); 2,22 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 2,59 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 3,30 (d, 2H, J = 5,2 Hz); 4,54 (t, 1H, J = 5,1 Hz); 7,13–7,21 (m, 3H); 7,24–7,29 (m, 2H).

e) 4-(1-etoxi-etoximetil)-4-(4-fenilbutil)ciclohexanona

45 Se trata una solución del compuesto del paso anterior (7,95 g, 30,5 mmol) en diclorometano absoluto (100 ml) con tosionato de piridinio (100 mg) y etil vinil éter (2,64 g, 3,51 ml, 36,6 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se lava sucesivamente la solución reaccionante con una disolución de bicarbonato sódico al 5%, agua (cada uno de ellos 2 x 50 ml) y una disolución saturada de cloruro sódico (50 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto (8,87 g) por cromatografía flash (400 g, 20 x 7,5 cm) con ciclohexano / acetato de etilo (9:1). Rendimiento = 6,97 g (69%), aceite incoloro.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,09 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 1,17 (d, 3H, J = 5,3 Hz); 1,21–1,32 (m, 2H); 1,43–1,50 (m, 2H); 1,52–1,70 (m, 6H); 2,20–2,26 (m, 4H); 2,59 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 3,24 (d, 1H, J = 9,4 Hz); 3,34–3,42 (m, 2H); 3,49–3,59 (m, 1H); 4,62 (q, 1H, J = 5,3 Hz); 7,14–7,29 (m, 5H).

f) 1-dimetilamino-4-(1-etoxietoximetil)-4-(4-fenilbutil)ciclohexanocarbonitrilo

- 5 A una mezcla enfriada con hielo de ácido clorhídrico 4N (1,52 ml, 6,1 mmol) y metanol (1,7 ml) se le añade en primer lugar una solución de dimetilamina al 40% (3,74 ml, 24,2 mmol), después el compuesto del paso anterior (2,04 g, 6,1 mmol) y cianuro potásico (953 mg, 14,6 mmol). Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 4 h. Se trata la suspensión con agua (100 ml) y después se extrae con éter de dietilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío.
- 10 Rendimiento = 2,30 g (97%), aceite amarillo claro.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,08 (dt, 3H, J = 2,5, 7,0 Hz, 1,075 (t, 1,5 H, J = 7,0 Hz); 1,085 (t, 1,5H, J = 7,0 Hz); 1,14–1,18 (m, 3H); 1,19–1,39 (m, 6H); 1,41–1,68 (m, 6H); 1,89–2,00 (m, 2H); 2,22 (s, 2,6H); 2,23 (s, 3,4H); 2,53–2,62 (m, 2H); 3,10 (d, 0,5H, J = 9,3 Hz); 3,13 (d, 0,5H, J = 9,2 Hz); 3,22–3,29 (m, 1H); 3,33–3,39 (m, 1H); 3,47–3,59 (m, 1H); 4,56–4,63 (m, 1H); 7,13–7,29 (m, 5H).

- 15 g) [4-(1-etoxietoximetil)-1-fenil-4-(4-fenilbutil)ciclohexil]dimetilamina

- En atmósfera de argón, a una solución 2M de cloruro de fenilmagnesio enfriada con hielo (2,03 g, 7,4 ml, 14,8 mmol) en tetrahidrofurano se le añade lentamente por goteo una solución del compuesto del paso anterior (mezcla de diastereoisómeros, 2,30 g, 5,9 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (30 ml) y después se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la solución reaccionante con una disolución saturada de cloruro amónico y agua (en cada caso 20 ml), se separan las fases y se extrae la fase acuosa con dietil éter (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una disolución saturada de cloruro sódico (30 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se obtienen 2,73 g de producto en bruto en forma de mezcla de diastereoisómeros, que se separa por completo mediante cromatografía MPLC (LiChrorep Si60 15–25 μ m, 230 g, 3,6 x 46 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1).
- 20

- 25 Diastereoisómero apolar: Rendimiento = 918 mg (36%), aceite amarillo claro.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,00 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,06 (d, 3H, J = 5,3 Hz); 1,10–1,20 (m, 2H); 1,21–1,29 (m, 2H); 1,32–1,48 (m, 2H); 1,51–1,62 (m, 2H); 1,90 (s, 6H); 1,92–1,99 (m, 4H); 2,59 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 2,98 (d, 1H, J = 9,3 Hz); 3,11 (d, 1H, J = 9,3 Hz); 3,21–3,29 (m, 2H); 3,39–3,50 (m, 2H); 4,48 (q, 1H, J = 5,3 Hz); 7,13–7,37 (m, 10H).

- 30 h) (-4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(4-fenilbutil)ciclohexil)metanol(diastereoisómero apolar)

- Se trata una solución del compuesto (diastereoisómero apolar) del paso anterior (469 mg, 1,1 mmol) en acetona (50 ml) con ácido clorhídrico 2N (2 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se ajusta el pH de la solución reaccionante a 8 con hidróxido sódico 1N, se concentra con vacío, se recoge el residuo en agua (50 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una disolución saturada de cloruro sódico (30 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto (381 mg) por cromatografía flash (18 g, 20 x 2,0 cm) con acetato de etilo/metanol (4:1). Rendimiento = 325 mg (81%), sólido blanco. Punto de fusión = 105–106°C.
- 35

- 40 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,00–1,14 (m, 2H); 1,18–1,28 (m, 2H); 1,29–1,41 (m, 4H); 1,49–1,60 (m, 2H); 1,81–1,85 (m, 1H); 1,90 (s, 6H); 1,94–2,06 (m, 3H); 2,59 (t, 2H, J = 7,7 Hz); 3,02 (d, 2H, J = 5,2 Hz); 4,21 (t, 1H, J = 5,2 Hz); 7,13–7,37 (m, 10H).

RMN- C^{13} (DMSO- d_6) δ = 22,4; 28,1; 28,2; 32,2; 34,1; 34,3; 35,9; 36,7; 37,9; 60,1; 66,2; 125,5; 125,7; 126,0; 127,2; 127,3; 128,1; 128,2; 137,4; 142,4.

LC-EM (Método: ASCA-7 min-80 grados.M): m/z: [M+1]⁺ = 366,6, Rt = 2,38 min.

Ejemplo 21

- 45 (-4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(4-fenilbutil)ciclohexil)metanol (diastereoisómero polar)

a) [4-(1-etoxietoximetil)-1-fenil-4-(4-fenilbutil)ciclohexil]dimetilamina

En la síntesis del ejemplo 20, paso g), después de la separación cromatográfica se obtiene también el diastereoisómero polar. Diastereoisómero polar: 700 mg (27%), aceite amarillo claro.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 0,96–1,23 (m, 14H); 1,36–1,57 (m, 4H); 1,90 (s, 6H); 1,92–2,00 (m, 4H); 2,45–2,47 (m, 1H); 3,16–3,21 (m, 1H); 3,35–3,43 (m, 1H); 3,51–3,61 (m, 1H); 4,61 (q, 1H, J = 5,2 Hz); 7,09–7,38 (m, 10H).

b) (4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(4-fenilbutil)ciclohexil)metanol (diastereoisómero polar)

- 5 Se trata una solución del compuesto del paso anterior (622 mg, 1,42 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) con acético glacial (3,0 ml) y agua (1,5 ml) y seguidamente se mantiene en ebullición a reflujo durante 8 h. La reacción no se ha completado, por tanto se agita a 50°C durante una noche y después otra vez a reflujo durante 8 h. Aunque la reacción sigue sin haberse completado plenamente, se concentra la solución reaccionante con vacío, se recoge el residuo varias veces en tolueno (3 x 10 ml) y se concentra de nuevo con vacío. Se recoge el residuo en una solución de bicarbonato sódico al 5% (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una disolución saturada de cloruro sódico (30 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Dado que el producto en bruto sigue conteniendo compuestos de partida, se separa éste por cromatografía flash (400 g, 20 x 7,5 cm) con acetato de etilo/metanol (4:1) (77 mg). En primer lugar se obtienen solamente 245 mg del compuesto polar deseado. Por lavado de la columna con metanol (500 ml) se aísla producto adicional (220 mg). Rendimiento = 465 mg (86%), sólido blanco. Punto de fusión = 123°C.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 0,90–1,03 (m, 2H); 1,11 (ancha s, 4H); 1,35–1,53 (m, 4H); 1,92 (ancha s, 10H); 2,47 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 3,25 (d, 2H, J = 4,9 Hz); 4,35 (t, 1H, J = 4,7 Hz); 7,09–7,15 (m, 3H); 7,18–7,24 (m, 3H); 7,28–7,39 (m, 4H).

- 20 RMN- C^{13} (DMSO- d_6) δ = 22,3; 28,1; 28,2; 35,2; 35,7; 37,6; 38,9; 59,9; 65,3; 125,4; 126,1; 127,4; 128,0; 128,1; 142,3.

Ejemplo 22

[4-bencil-4-(dimetilaminometil)-1-fenilciclohexil]dimetilamina

Paso 1: 4-bencil-1-(dimetilamino)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexanocarbonitrilo

- 25 A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (3 ml) y metanol (1,05 ml) se añade, enfriando con hielo, una solución acuosa de dimetilamina del 40% (2,8 ml, 22,1 mmol), 4-bencil-4-((dimetilamino)metil)ciclohexanona (1,13 g, 4,60 mmol) y cianuro potásico (0,70 g, 11,0 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 d y, después de la adición de agua (200 ml), se extrae con éter (4 x 150 ml). Después de concentrar la solución, se recoge el residuo con diclorometano (200 ml) y se seca con sulfato magnésico durante una noche, se filtra y se elimina el disolvente con vacío. Se obtiene el nitrilo en forma de aceite, que cristaliza. Rendimiento = 1,06 g (77%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,23 (2 H, m); 1,74 (2 H, m); 2,16 (6 H, s); 2,24 (6 H, s); 2,32 (2 H, m); 2,68 (2 H, s); 7,16 (5 H, m).

Paso 2: [4-bencil-4-(dimetilaminometil)-1-fenilciclohexil]dimetilamina

- 35 Se disuelve el compuesto del paso 1 (0,88 g, 2,94 mmol) en THF (35 ml) y enfriando con hielo se trata por goteo con una solución 2M de cloruro de fenil-magnesio (5,1 ml, 10,2 mmol). Se mantiene la solución reaccionante en ebullición durante 8 h. Para la purificación, se trata la solución enfriando con hielo con una solución de NH_4Cl al 20% (0,6 ml) y agua (0,4 ml), se extrae con éter (3 x 25 ml), se lava la solución etérea con agua, se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna con EtOH/AE (1:20). Se obtienen 2 fracciones, de ellas la fracción más polar (300 mg) contiene según análisis LC-EM, entre otras, la sustancia deseada. Rendimiento = 90 mg (9%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,23 (4 H, m); 1,39 (2 H, m); 1,82 (2H, s); 1,89 (6 H, s); 2,09 (6 H, s); 2,10 (2 H, m); 2,73 (2 H, s); 7,25 (10 H, m).

Ejemplo 23

- 45 (4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)metil-dimetilamina

Paso 1: 5-ciano-2-oxo-5-fenil-ciclohexanocarboxilato de etilo

A una solución de cianuro de bencilo (35,6 g, 304 mmol) y bromopropionato de etilo (126 g, 694 mmol) en tolueno seco (1070 ml) se añade en porciones, entre 0 y 5°C, $NaNH_2$ (100 g, 2560 mmol) con agitación durante 3 h. Después se mantiene en ebullición durante 6 h (la reacción inicialmente es exotérmica, de modo

- que momentáneamente se tiene que retirar el baño de calentamiento). Después se enfría la mezcla a 0°C y se trata con una mezcla de ácido acético (240 ml) y agua (120 ml). Se separa la fase toluénica, se extrae la fase acuosa con tolueno (2 x 200 ml) y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución de NaHCO₃ (2 x 200 ml) y agua (2 x 200 ml) y se secan con Na₂SO₄. A continuación se elimina el disolvente en vacío.
- 5 Rendimiento = 70,8 g (86%), sólido marrón.

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,25 (3 H, t); 2,24 - 2,88 (6 H, m); 4,19 (2 H, q); 7,50 (5 H, m).

Paso 2: 4-oxo-1-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

- Se calienta a ebullición el compuesto del paso 1 (70,8 g, 261 mmol) en una mezcla de ácido acético (810 ml) y ácido clorhídrico concentrado (354 ml) durante 3,5 h, controlando el curso de la reacción por CCF. Después se enfría la mezcla entre 0 y 5°C, se diluye con agua (1 l), con una disolución saturada de NaCl y se extrae en frío con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lava la fase de acetato de etilo con agua y se concentra con vacío. Se disuelve otra vez el residuo sólido con acetato de etilo, se lava con una disolución de NaHCO₃ y se concentra a sequedad. Rendimiento 43,3 g (83%), sólido amarillo. Se emplea el residuo sin más purificación para la reacción con etilenglicol.
- 10

- 15 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 2,41 (6 H, m); 2,71 (2 H, m); 7,40 (3 H, m); 7,60 (2 H, m).

RMN-C¹³ (DMSO-d₆) δ = 35,3; 38,1; 42,3; 121,7; 125,6; 128,2; 129,0; 139,2; 206,7.

Paso 3: 8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

- Se mantienen en ebullición a reflujo durante 3 h con separador de agua el compuesto del paso 2 (43,3 g, 217 mmol) y etilenglicol (27,4 g, 435 mmol) en tolueno (430 ml) con adición de ácido p-toluensulfónico (1,87 g, 10,9 mmol). Una vez finalizada la reacción, se enfría la mezcla, se lava con una disolución de NaHCO₃ y una disolución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄ y se concentra en vacío. Rendimiento = 48,8 g (96%), sólido.
- 20

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,85 (4 H, m); 2,13 (4 H, m); 3,92 (4 H, s); 7,44 (5 H, m).

RMN-C¹³ (DMSO-d₆) δ = 32,1; 34,0; 42,5; 63,8; 106,1; 122,1; 125,5; 128,0; 128,9; 139,9.

- 25 Paso 4: C-(8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metilamina

- En atmósfera de gas inerte, a una mezcla de LiAlH₄ (1,87 g, 49,3 mmol) y THF seco (25 ml) se añade lentamente por goteo una solución del compuesto del paso 3 (10,0 g, 41,1 mmol) en THF seco (70 ml). Después se agita a reflujo durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante y, enfriando con hielo, se le añade por goteo una solución de agua (1,87 ml, 104 mmol), diluida con un poco de THF y se agita durante 10 min. Después se añade una disolución acuosa de NaOH al 15% (1,87 ml, 8,17 mmol), diluida con un poco de THF y después se vuelve a añadir agua (5,6 ml). Se filtra el precipitado formado a través de tierra de diatomeas y se elimina el disolvente con vacío. Como residuo se obtiene la amina. Rendimiento = 7,96 g, (78%), aceite amarillo.
- 30

RMN-C¹³ (DMSO-d₆) δ = 29,9; 31,0; 42,7; 53,9; 63,5; 108,3; 125,5; 126,8; 128,2; 143,8.

Paso 5: dimetil-(8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-amina

- Se disuelve el compuesto del paso 4 (5,40 g, 21,8 mmol) en acetonitrilo (150 ml), formándose una solución turbia. Se añade una solución acuosa de formalina del 37% (30,6 ml, 407 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 20 min y después se trata con cianoborohidruro sódico (5,76 g, 91,7 mmol). Se hace el seguimiento del curso de la reacción por CCF en cloroformo/metanol (9:1). Pasadas 4 h se ajusta el pH de la solución a 7 con ácido acético y se concentra la mezcla con vacío. Se recoge el residuo en cloroformo, se lava con una disolución de NaHCO₃ y se extrae la fase acuosa con éter. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash con cloroformo/metanol (50:1→20:1→9:1). Rendimiento = 5,40 g (67%).
- 40

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,32 (2 H, m); 1,56 (2 H, m); 1,77 (2 H, m); 1,91 (6 H, s); 2,14 (2 H, m); 2,28 (2 H, s); 3,80 (4 H, m); 7,16 - 7,39 (5 H, m).

- 45 Paso 6: 4-dimetilaminometil-4-fenilciclohexanona

Se disuelve el compuesto del paso 5 (5,40 g, 19,6 mmol) en H₂SO₄ del 5% (300 ml) y se agita a t.amb. durante 1 d. Después se lava la solución tres veces con éter y se desecha la fase etérea. Enfriando con hielo se basifica la fase acuosa con NaOH 5N y se extrae tres veces con diclorometano. Se lava la fase orgánica con un poco de agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Rendimiento = 4,89 g (100%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,92 (6 H, s); 1,94 – 2,00 (2 H, m); 2,07 – 2,25 (4 H, m); 2,39 – 2,46 (4 H, m); 7,23 (1 H, m); 7,37 (2 H, m); 7,48 (2 H, m).

Paso 7: 1-dimetilamino-4-dimetilaminometil-4-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

5 A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (5 ml) y metanol (3 ml) se añade por goteo, enfriando con hielo, una solución acuosa de dimetilamina al 40% (12,8 ml de 21,1 mmol). Después se añaden sucesivamente el compuesto del paso 6 (4,89 g, 21,1 mmol) y KCN (3,30 g, 50,7 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 3 d. Para la purificación, se trata la mezcla con agua (10 ml) y se extrae con dietil éter (3 x 20 ml). Se concentra la fase etérea con vacío, se recoge el residuo en CH_2Cl_2 (20 ml), se seca con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Rendimiento = 5,16 g (86%).

10 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,28 (2 H, m); 1,69 (2 H, m); 1,94 (6 H, s); 2,05 (2 H, m); 2,15 (6 H, s); 2,26 (2 H, m); 2,37 (2 H, s); 7,19 (1 H, m); 7,35 (4 H, m).

Paso 8: (4-dimetilaminometil-1,4-difenilciclohexil)dimetilamina

15 En atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto del paso 7 (1,00 g, 3,5 mmol) en THF abs. (10 ml) se le añade lentamente, por goteo, enfriando con hielo, a 10°C, una solución 2M de cloruro de fenil-magnesio en THF (3,5 ml, 7,0 mmol). Se agita la solución a t.amb. durante 20 h. Después se añaden una solución de NH_4Cl al 20% (5 ml) y agua (2 ml) y se extrae la solución con éter (3 x 5 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 ml) y una disolución saturada de NaCl (2 ml), se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Por cromatografía flash del residuo con cloroformo/metanol (20:1) se obtiene el producto en forma de sal, que se libera con NaOH 1N, se extrae con cloroformo, se seca con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente con vacío. Rendimiento = 336 mg (28%), diastereoisómero apolar, sólido poroso.

20 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 1,39 (2 H, m); 1,65 – 1,78 (2 H, m); 1,82 (6 H, s); 1,96 (6 H, s); 2,20 (2 H, s); 2,28 – 2,41 (4 H, m); 7,15 – 7,44 (10 H, m).

Ejemplo 24

(E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)-N-metil-3-fenilacrilamida (diastereómero apolar)

25 Se deposita el compuesto del ejemplo 8 (202 mg, 0,656 mmol) en un matraz que contiene THF seco (20 ml) y se trata con TEA (97 μ l, 0,702 mmol). Después se añade cloruro de ácido cinámico (116 mg, 0,702 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Después de este tiempo de reacción se concentra la mezcla con vacío a sequedad. Se recoge el residuo en acetato de etilo (20 ml) y se lava con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 20 ml) y una disolución saturada de NaCl (2 x 20 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash con cloroformo/metanol (20:1). Rendimiento = 95 mg (33%).

30 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,61 (2 H, ancha s); 1,97 (5 H, ancha s); 2,45 (1 H, m); 2,49 (4 H, m); 2,94 (3 H, ancha s); 3,23 (1 H, s); 3,35 (1 H, s); 3,35 (2 H, m); 7,02 (1 H, m); 7,25 (2 H, m); 7,34 (9 H, m); 7,46 (2 H, m); 7,57 (2 H, m).

35 Ejemplo 33

(4-bencil-4-((dimetilamino)metil)-N-metil-1-fenilciclohexanoamina (diastereómero polar)

Paso 1: 4-bencil-4-dimetilaminometil-1-metilamino-ciclohexanocarbonitrilo

40 A una solución enfriada a 0°C de ácido clorhídrico 4N (6,6 ml) y metanol (4,00 ml) se añade una solución acuosa de metilamina del 40% (15,3 ml, 121 mmol) y 4-bencil-4-((dimetilamino)metil)ciclohexanona (6,20 g, 25,3 mmol), disuelta en metanol (25 ml). Después se trata la mezcla reaccionante con cianuro potásico (4,00 g, 60 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Para la purificación se diluye la mezcla con agua (180 ml) y se extrae con éter (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran en vacío a sequedad. Rendimiento = 5,80 g (81%).

45 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,35 (5 H, m); 1,58 (8 H, m); 2,25 (6 H, m); 2,65 (4 H, m); 4,35 (1 H, m); 7,14 (3 H, m); 7,28 (2 H, m).

Paso 2: (4-bencil-4-((dimetilamino)metil)-N-metil-1-fenilciclohexanoamina (diastereómero polar)

En atmósfera de argón se deposita fenil-litio (33 ml, 60 mmol, solución 1,8M en dibutil éter) en un matraz y a temperatura ambiente se le añade por goteo una solución del compuesto del paso 1 (5,70 g, 20 mmol) en

dietil éter (60 ml). De este modo se calienta la solución reaccionante a 35°C y precipita un sólido. Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 30 min, después se hidroliza en un baño de hielo con una disolución de NH₄Cl del 20% (40 ml) y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con éter (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash con cloroformo/metanol (20:1→9:1→1:1 + 1% de TEA). Se obtiene el diastereoisómero polar limpio. Se aísla el diastereómero apolar contaminado. Rendimiento = 1,40 g (21%), diastereómero polar.

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,13 (2 H, m); 1,74 (4 H, m); 1,89 (3 H, m); 1,96 (4 H, m); 2,23 (6 H, s); 2,68 (2 H, s); 7,15 (4 H, m); 7,26 (2 H, m); 7,33 (2 H, m); 7,48 (2 H, m).

10 Ejemplo 34

(1-bencil-4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-metil-dimetilamina (diastereómero polar)

Se trata una solución del compuesto del ejemplo 33 (1,40 g, 4,16 mmol) y formalina (5,8 ml, solución acuosa del 37%) en acetonitrilo (40 ml) con porciones de cianoborohidruro sódico (1,03 g, 16,6 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Después se añade ácido acético conc. hasta neutralizar la mezcla reaccionante y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Para la purificación, se elimina el disolvente con vacío, se recoge el residuo en NaOH 2N (40 ml) y después se extrae con éter (3 x 40 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía flash con acetato de etilo (metanol→metanol + 2% de TEA). Rendimiento = 200 mg (14%).

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,10 (2 H, m); 1,56 (2 H, m); 1,89 (6 H, s); 2,00 (2 H, m); 2,04 (2 H, s); 2,11 (2 H, m); 2,25 (6 H, s); 2,58 (2 H, m); 7,19 (10 H, m).

Ejemplo 37

[4-(dimetilaminometil)-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)

En atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto del ejemplo 23, paso 7 (1,00 g, 3,5 mmol) en THF abs. (10 ml) se añade lentamente por goteo y enfriando con hielo, entre 0 y 10°C, una solución 2M de cloruro de fenilmagnesio en THF (3,5 ml, 7,0 mmol). Se agita la solución a t.amb. durante 20 h. Después se añaden una disolución de NH₄Cl al 20% (5 ml) y agua (2 ml) y se extrae la solución con éter (3 x 5 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 ml) y una disolución saturada de NaCl (2 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía flash del residuo con cloroformo/metanol (20:1→9:1→4:1→1:1→1:1 + 1% de NH₃→MeOH + 1% de NH₃) se obtiene 20:1 el clorhidrato del diastereoisómero apolar, que se libera con NaOH 1N, se extrae con cloroformo, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Con MeOH + 1% de NH₃ se obtiene el diastereoisómero polar. El primer espectro indica todavía la presencia de una sal, por tanto se libera el diastereoisómero polar con NaOH 1N, se extrae con cloroformo, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Rendimiento = 81 mg (7%), diastereoisómero polar, sólido poroso.

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,59 (2 H, ancha); 1,77 – 1,86 (2 H, m); 1,89 (6 H, s); 1,95 (6 H, s); 1,97 – 2,05 (2 H, m); 2,25 (2 H, m); 2,39 (2 H, s); 7,07 – 7,37 (10 H, m).

Ejemplo 42

(E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-metilciclohexil]metil]-3-fenilacrilamida (diastereómero polar)

Paso 1: 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanocarbaldehído

En atmósfera de argón, a una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (6,58 g, 19,2 mmol) en THF abs. (25 ml) se le añade por goteo a 0°C K⁺O⁻tBu (2,15 g, 19,2 mmol) disuelto en THF abs. (25 ml). Después de 30 min se trata la solución roja resultante a 0°C con una solución de 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (3,0 g, 12,76 mmol) en THF abs. (25 ml) y se agita a t.amb. durante una noche. Se elimina el disolvente con vacío, se trata el residuo con ácido sulfúrico 1M (50 ml) y se agita durante 2 h. Se separa el precipitado formado y se lava el líquido filtrado (pH 1) con éter (6x 30 ml). Se ajusta la solución acuosa a pH 11 con NaOH 5N y se extrae con acetato de etilo (3x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Rendimiento = 3,20 g (100%), aceite marrón. Mezcla 1:1 de diastereómeros.

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,20 (1 H, m); 1,62 (2 H, m); 1,75 (3 H, m); 1,93 (6 H, s); 2,37 (3 H, m); 7,12 (3 H, m); 7,40 (1 H, m); 9,50 (0,5 H, s); 9,62 (0,5 H, s).

50 Paso 2: 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-metilciclohexanocarbaldehído

- 5 En atmósfera de argón se trata a 0°C una solución del compuesto del paso 1 (2,73 g, 10,95 mmol) en diclorometano abs. (50 ml) con tert-BuOK (1,47 g, 13,14 mmol) y yoduro de metilo (747 µl, 12 mmol). Pasados 30 min se calienta la mezcla a t.amb. y después se agita durante una noche (precipita un sólido). Se trata la mezcla reaccionante con una disolución saturada de NaCl (50 ml) y se extrae con diclorometano (3x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se concentran con vacío y se purifica el residuo restante por cromatografía flash con acetato de etilo/MeOH = 20:1. Rendimiento = 1,39 g (51%).

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,85 (1,5 H, s); 1,00 (1,5 H, s); 1,50 (1 H, m); 1,54-1,77 (4 H, m); 1,89-1,95 (7 H, m); 2,11-2,31 (2 H, m); 7,11 (3 H, m); 7,38 (1 H, m); 9,36 (0,5 H, s); 9,44 (0,5 H, s).

Paso 3: 4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-metil-ciclohexanocarbaldehído-oxima

- 10 Se trata una solución del compuesto del paso 2 (1,38 g, 5,53 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (576 mg, 8,3 mmol) en etanol abs. (20 ml) con Amberlyst A 21 (3,9 g) se agita a t.amb. durante 16 h. Se separa por filtración la resina de intercambio iónico, se concentra la solución y se basifica el residuo con NaOH 1N. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se seca con Na₂SO₄ y se concentra en vacío. Rendimiento = 1,54 g (100%).

- 15 Paso 4: [4-aminometil-1-(3-fluorofenil)-4-metilciclohexil]dimetilamina

- 20 En atmósfera de argón se suspende hidruro de litio y aluminio (440 mg, 11,6 mmol) en THF abs. (50 ml), se trata por goteo con una solución del compuesto del paso 3 (1,54 g, 5,53 mmol) en THF abs. (20 ml) y se mantiene en ebullición a reflujo durante 4 h. Después se hidroliza la mezcla a 10°C con agua (10 ml) y se filtra a través de tierra de diatomeas. Se elimina el THF con vacío, se ajusta el residuo a pH 11 con NaOH 1N y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se concentran con vacío y se separa el residuo restante por cromatografía flash con MeOH + 2% de NH₃. Rendimiento = 435 mg (30%, diastereómero apolar).

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,85 (3 H, s); 1,03 (2 H, m); 1,29 (2 H, m); 1,83 (2 H, m); 1,91 (6 H, s); 2,08 (2 H, m); 2,17 (2 H, s); 7,09 (3 H, m); 7,38 (1 H, m).

- 25 Rendimiento = 510 mg (35%, diastereómero polar).

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,72 (3 H, s); 1,00 (2 H, m); 1,49 (2 H, m); 1,78 (2 H, m); 1,91 (6 H, s); 2,07 (2 H, m); 2,38 (2 H, s); 7,09 (3 H, m); 7,39 (1 H, m).

Paso 5: (E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-metilciclohexil]metil]-3-fenil-acrilamida (diastereómero polar)

- 30 Se trata una solución del compuesto del paso 4 (diastereómero polar) (250 mg, 0,94 mmol) y base de Hünig (169 µl, 1,0 mmol) en diclorometano abs. (10 ml) con cloruro de ácido cinámico (166 mg 1,0 mmol) y se agita a t.amb. durante 24 h. Se lava la solución orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃ y una disolución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄, se concentra con vacío y se purifica el residuo restante por cromatografía flash con acetato de etilo/MeOH = 4:1. Rendimiento = 295 mg (80%), sólido poroso.

- 35 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,77 (3 H, s); 1,03 (2 H, m); 1,53 (2 H, m); 1,87 (2 H, m); 1,93 (6 H, s); 2,12 (2 H, m); 3,17 (2 H, d); 6,76 (1 H, d); 7,07 (3 H, m); 7,37 (5 H, m); 7,56 (2 H, m); 7,96 (1 H, t).

Ejemplo 48

[4-(butil-metil-amino)-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)

Paso 1: N-(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)-N-metilbutiramida

- 40 Se deposita el compuesto del ejemplo 8 (308 mg, 1,0 mmol) en un matraz que contiene THF abs. (15 ml) y se trata con TEA (165 µl, 1,2 mmol) y cloruro de butirilo (103 mg, 1,2 mmol, V = 124 µl). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h y después se concentra con vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo en acetato de etilo (20 ml) y se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (2x 20 ml) y con una disolución saturada de NaCl (2x 20 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash con cloroformo/metanol (50:1). Rendimiento = 206 mg (53%).

- 45 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,76 (3 H, t); 1,41 (2 H, q); 1,60 (2 H, m); 1,95 (6 H, s); 2,22 (4 H, t); 2,33 (2 H, m); 2,82 (3 H, s); 7,20-7,39 (10 H, m).

Paso 2: [4-(butil-metil-amino)-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)

- 5 Se disuelve el compuesto del paso 1 (200 mg, 0,528 mmol) en THF abs. (15 ml). En atmósfera de argón se añade LiAlH₄ (39 mg, 1,06 mmol). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 7 h. Después se enfría la mezcla a temperatura ambiente, enfriando con hielo se trata con THF (12 ml) y H₂O (5 ml) y después se agita durante 30 min. Se filtra la mezcla con una frita a través de tierra de diatomeas y después se enjuaga con diclorometano (50 ml). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío. Rendimiento = 194 mg (100%), aceite.

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,74 (3 H, t); 1,12 (4 H, m); 1,73 (4 H, ancha); 1,83 (6 H, s); 1,90 (3 H, s); 1,92 (1 H, s); 1,96 (2 H, ancha); 2,25 (4 H, ancha); 7,25 (2 H, m); 7,38 (8 H, m).

Ejemplo 49

- 10 [4-(butil-metil-amino)-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)

- 15 Se depositan el compuesto del ejemplo 9 (308 mg, 1,0 mmol) y butiraldehído (72 mg, 1,0 mmol, V = 89 µl) en un matraz que contiene acetonitrilo abs. (30 ml) y se tratan con cianoborohidruro sódico (250 mg, 4,0 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 45 min, después se trata con ácido acético conc. (aprox. 500 µl) y se agita a temperatura ambiente durante 45 min más. Para la purificación se concentra la mezcla con vacío hasta sequedad. Se trata el residuo con NaOH 2N y se extrae con éter (3x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash con cloroformo/metanol (9:1). Rendimiento = 111 mg (30%), aceite.

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,86 (3 H, t); 1,30 (6 H, m); 2,05 (12 H, m); 2,35 (5 H, m); 7,29 (10 H, m).

Ejemplo 50

- 20 [4-(bencil-metil-amino)-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)

Paso 1: N-(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)-N-metilbenzamida

- 25 Se deposita el compuesto del ejemplo 8 (308 mg, 1,0 mmol) en un matraz que contiene THF abs. (15 ml) y se trata con TEA (165 µl, 1,2 mmol) y cloruro de benzoílo (168 mg, 1,2 mmol, V = 147 µl). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentra con vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo en acetato de etilo (20 ml), se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (2x 20 ml) y con una disolución saturada de NaCl (2x 20 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash con cloroformo/metanol (20:1). Rendimiento = 169 mg (41%).

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,75 (2 H, m); 1,98 (6 H, s); 2,38 (3 H, m); 2,55 (2 H, m); 2,69 (4 H, s); 7,24-7,41 (13 H, m); 7,54 (2 H, d).

- 30 Paso 2: [4-(bencil-metil-amino)-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)

- 35 Se disuelve el compuesto del paso 1 (160 mg, 0,387 mmol) en THF abs. (15 ml) y en atmósfera de argón se trata con LiAlH₄ (29 mg, 0,775 mmol). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 7 h y después se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se le añaden enfriando con hielo THF (5 ml) y H₂O (5 ml) y después se agita durante 30 min. Se filtra la mezcla con una frita a través de tierra de diatomeas y después se enjuaga con diclorometano (50 ml). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío. Rendimiento = 149 mg (97%).

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,78 (3 H, s); 1,85 (10 H, s); 2,33 (4 H, m); 3,14 (2 H, ancha s); 7,04-7,20 (4 H, m); 7,31 (2 H, m); 7,40 (9 H, m).

Ejemplo 51

- 40 [4-(bencil-metil-amino)-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)

Paso 1: N-(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)-N-metilbenzamida

- 45 Se deposita el compuesto del ejemplo 9 (308 mg, 1,0 mmol) en un matraz que contiene THF abs. (15 ml) y se trata con TEA (165 µl, 1,2 mmol) y cloruro de benzoílo (168 mg, 1,2 mmol, V = 147 µl). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentra en vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo en acetato de etilo (20 ml), se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (2x 20 ml) y con una disolución saturada de NaCl (2x 20 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash con cloroformo/metanol (20:1). Rendimiento = 304 mg (74%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,63 (2 H, m); 1,92-2,00 (10 H, m); 2,52 (1 H, m); 2,76 (3 H, s); 7,16 (1 H, m); 7,28 (4 H, m); 7,39-7,49 (10 H, m).

Paso 2: [4-(bencil-metil-amino)-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)

- 5 Se disuelve el compuesto del paso 1 (290 mg, 0,702 mmol) en THF abs. (15 ml) y en atmósfera de argón se trata con $LiAlH_4$ (52 mg, 1,40 mmol). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 7 h y después se enfría a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla con una frita a través de tierra de diatomeas y después se enjuaga con diclorometano (50 ml). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío. Rendimiento = 250 mg (89%).

- 10 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,43 (1 H, m); 1,72-1,76 (1 H, m); 1,89 (3 H, s); 1,99 (6 H, s); 2,42 (3 H, ancha); 3,25 (2 H, ancha s); 7,16-7,39 (15 H, m).

Ejemplo 66

Ácido 2-[(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)metilamino]acético (diastereómero polar)

Paso 1: [(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)metilamino]acetato de tert-butilo

- 15 Se trata una solución del compuesto del ejemplo 9 (246 mg, 0,8 mmol) y bromoacetato de tert-butilo (132 μ l, 0,9 mmol) en DMF abs. (10 ml) con carbonato potásico (124 mg, 0,9 mmol) y se agita a t.amb. durante 20 h. Después se elimina el disolvente con vacío, se disuelve el residuo en diclorometano (20 ml), se lava con agua (2x 10 ml) y una disolución saturada de NaCl (2x 10 ml) y se seca con Na_2SO_4 . Se concentra la solución orgánica en vacío y se purifica el residuo restante por cromatografía flash con acetato de etilo/MeOH = 20:1. Rendimiento = 133 mg (39%).

- 20 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 1,44 (9 H, s); 1,78 (2 H, ancha s); 1,95 (2 H, ancha s); 2,09 (6 H, s); 2,21 (3 H, s); 2,43 (4 H, m); 2,92 (2 H, s); 7,16 - 7,31 (10 H, m).

Paso 2: Ácido 2-[(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)metilamino]acético (diastereómero polar)

- 25 Se disuelve el compuesto del paso 1 (130 mg, 0,3 mmol) en anisol (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (2,5 ml) y se agita a t.amb. durante 20 h. Después se concentra en vacío hasta sequedad, se agita el residuo sólido con NaOH 1N, se filtra el sólido, se lava con agua y se seca en vacío. Rendimiento = 69 mg (63%). Punto de fusión = 270–273°C.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,70 (3 H, ancha); 1,96 (6 H, s); 2,00 (3 H, s); 2,25 (2 H, m); 2,45 (4 H, m); 3,32 (2 H, s); 7,14 (2 H, m); 7,25 (8 H, m).

- 30 Con arreglo al método descrito en el ejemplo 66, pero con la excepción de que se emplean los compuestos de partida indicados en la tabla 1-1, se obtiene el compuesto siguiente:

Tabla 1-1

Ej. nº	Compuesto de partida	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
67	ej. 8	ácido 2-[(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)-metilamino]acético (diastereómero apolar)	63 (367)

Ejemplo 68

[1-(4-metoxifenil)-4-metilamino-4-fenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)

Paso 1: [8-(4-metoxifenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina

- 35 En atmósfera de nitrógeno se depositan en un matraz magnesio (3,65 g, 150 mmol) y un cristal de yodo y se calienta. Después se añade éter abs. (10 ml) y se añade por goteo una solución de 4-bromoanisol (18,8 ml, 150 mmol) en éter abs. (150 ml) de manera que el éter hierva suavemente. Se agita la solución resultante a t.amb. durante 1 h y después se trata por goteo a t.amb. con una solución de 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (10,5 g, 50,0 mmol) en THF abs. (100 ml), con lo cual la solución se calienta durante la adición hasta ebullición a 37-40°C. Se separa un precipitado de la solución y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Enfriando con hielo se trata la solución con una disolución de NH_4Cl (150 ml), se separan las fases, se extrae la fase acuosa tres veces con éter, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una disolución saturada de NaCl y agua, se secan con Na_2SO_4 y se concentran en vacío. Por cromatografía flash del residuo con acetato de etilo/metanol (20:1→9:1→4:1→1:4→MeOH) se obtiene el producto deseado. Rendimiento = 6,80 g (47%)
- 40
- 45

Paso 2: 4-dimetilamino-4-(4-metoxifenil)ciclohexanona

Se disuelve el compuesto del paso 1 (6,80 g, 23 mmol) en éter (100 ml), se trata con H₂SO₄ del 5% (100 ml) y se agita vigorosamente la solución a t.amb. durante 2 d. Se separan las fases y se desecha la fase etérea. Enfriando con hielo se basicifica la fase acuosa con NaOH 5N y se extrae tres veces con éter, se reúnen las fases orgánicas, después se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Rendimiento = 4,20 g (73%).

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 2,00 (6 H, s); 2,01-2,14 (4 H, m); 2,42-2,48 (2 H, m); 2,53-2,63 (2 H, m); 3,76 (3 H, s); 6,93 (2H, d); 7,34 (2 H, d).

Paso 3: 4-dimetilamino-4-(4-metoxifenil)-1-metilamino-ciclohexanocarbonitrilo

10 A una mezcla de ácido clorhídrico 4N (1,98 ml) y metanol (2,3 ml) se añade por goteo, enfriando con hielo, una solución acuosa de metilamina al 40% (3,50 ml, 40,1 mmol). Después se añade una solución del compuesto del paso 2 (2,00 mg, 8,09 mmol) en metanol (30 ml) y cianuro potásico (1,32 g, 20,3 mmol). Se agita la mezcla a t.amb. durante 3 d y después de la adición de agua (10 ml) se extrae con éter 4x. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran en vacío. Rendimiento = 2,23 g (96%), producto

15 contaminado, se emplea en bruto para la reacción siguiente.

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,29 (1 H, m); 1,61 (1 H, m); 1,69-1,86 (4 H, m); 1,90 (6 H, d); 1,93-2,04 (2 H, m); 2,28 (3 H, dd); 2,75 (1 H, dq); 3,75 (3 H, d); 6,90 (2 H, d); 7,23 (2 H, dd).

Paso 4: [1-(4-metoxifenil)-4-metilamino-4-fenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)

20 En atmósfera de argón se deposita fenil-litio (12,9 ml, 23,3 mmol, solución 1,8M en dibutil éter) en un matraz y se trata por goteo a t.amb. con una solución del compuesto del paso 3 (2,23 g, 7,76 mmol) en dietil éter abs. (30 ml). Con ello se calienta la solución reaccionante a 35°C y precipita un sólido. Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 1 h (temperatura del baño = 50°C), después se hidroliza en un baño de hielo (0-10°C) con una disolución de NH₄Cl al 20% (20 ml) y se separa la fase orgánica. Se extrae fase acuosa con éter (3x50 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran en vacío. Por

25 cromatografía flash (100 g de gel de sílice) con acetato de etilo/metanol (20:1→9:1→MeOH→MeOH + 2% de NH₃) se obtiene el diastereoisómero apolar en una fracción mixta con compuestos de partida y cetona y finalmente se obtiene el diastereoisómero polar. Se purifica la fracción mixta con el diastereoisómero apolar mediante una nueva cromatografía flash con diclorometano/metanol (50:1→20:1→9:1→4:1). Rendimiento = 232 mg (9%), diastereoisómero apolar.

30 RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,71 (2 H, m); 1,98 (4 H, m); 1,99 (6 H, s); 2,11 (1 H, m); 2,19-2,41 (5 H, m); 3,81 (3 H, s); 6,91 (2 H, m); 7,27 (3 H, m); 7,37 (2 H, m); 7,48 (2 H, m).

Ejemplo 69

[1-(4-metoxifenil)-4-metilamino-4-fenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)

35 Durante la síntesis del compuesto del ejemplo 68 se aísla también el diastereómero polar en el paso 4. Rendimiento = 177 mg (7%), diastereoisómero polar. RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,58-1,92 (4 H, m); 2,03 (4 H, m); 2,07 (6 H, s); 2,10-2,18 (2 H, m); 2,29 (2 H, m); 3,80 (3 H, s); 6,87 (2 H, d); 7,14 (1 H, m); 7,20-7,33 (6 H, m).

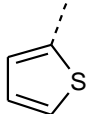
40 Con arreglo al método descrito en los ejemplos 68 y 69, pero con la excepción de que se emplean los bromuros y los correspondientes reactivos de Grignard así como los carbonitrilos indicados en la tabla 1-2, se obtienen los compuestos siguientes:

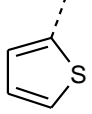


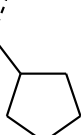
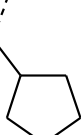
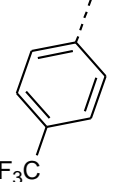
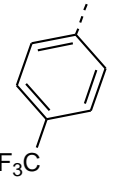
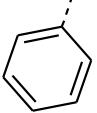
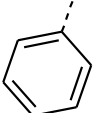
Tabla 1-2

Carbonitrilos:

8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (CN-A)

8-(pirrolidin-1-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (CN-B)

Ej. nº	R-Br/MgX	Carbonitrilo	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
38		(CN-A)	dimetil-(4-metilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-amina (diastereómero apolar)	20 (315)

Ej. nº	R-Br/MgX	Carbonitrilo	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
39		(CN-A)	dimetil-(4-metilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-amina (diastereómero polar)	33 (315)
46		(CN-A)	(1-butil-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil)dimetilamina (diastereómero apolar)	2 (289)
47		(CN-A)	(1-butil-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil)dimetilamina (diastereómero polar)	28 (289)
60		(CN-A)	[4-(ciclopentilmetil)-4-dimetil-amino-1-fenilciclohexil]metil-amina (diastereómero apolar)	8 (315)
61		(CN-A)	[4-(ciclopentilmetil)-4-dimetil-amino-1-fenilciclohexil]metil-amina (diastereómero polar)	36 (315)
70		(CN-A)	dimetil-[4-metilamino-4-fenil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-ciclohexil]-amina (diastereómero apolar)	8 (377)
71		(CN-A)	dimetil-[4-metilamino-4-fenil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-ciclohexil]-amina (diastereómero polar)	7 (377)
147		(CN-B)	(1,4-difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)metilamina (diastereómero polar)	8 (335)
148		(CN-B)	(1,4-difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)metilamina (diastereómero apolar)	3 (335)

Ejemplo 74

[4-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-4-fenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)

- 5 Se trata una solución del compuesto del ejemplo 69 (111 mg, 0,33 mmol) y formalina (0,45 ml, solución acuosa del 37%) en acetonitrilo (3 ml) con cianoborohidruro sódico (83 mg, 1,32 mmol) y se agita a t.amb. durante 45 min. Después se añade ácido acético conc. hasta neutralizar la mezcla reaccionante y se agita a t.amb. durante 45 min. Para la purificación se elimina el disolvente en vacío, se recoge el residuo en NaOH

2N (5 ml) y después se extrae con éter (3 x 10 ml). Se seca la solución orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía flash con acetato de etilo/metanol (1:2→MeOH). Rendimiento = 82 mg (71%).

- 5 RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,62-2,05 (4 H, m); 2,07 (12 H, s); 2,37 (4 H, m); 3,79 (3 H, s); (6,77 (3 H, s); 6,83 (2 H, d); 7,20 (3 H, m); 7,28 (4 H, m).

Ejemplo 75:

[4-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-4-fenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)

- 10 Se trata una solución del compuesto del ejemplo 68 (96 mg, 0,28 mmol) y formalina (0,39 ml, solución acuosa del 37%) en acetonitrilo (3 ml) con cianoborohidruro sódico (72 mg, 1,15 mmol) y se agita a t.amb. durante 45 min. Después se añade ácido acético conc. hasta neutralizar la mezcla reaccionante y se agita a t.amb. durante 45 min. Para la purificación se elimina el disolvente en vacío, se recoge el residuo en NaOH 2N (5 ml) y después se extrae con éter (3x 10 ml). Se seca la solución orgánica con Na₂SO₄ y se concentra en vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía flash con acetato de etilo/metanol (2:1→1:1→1:1 + 2% de NH₃). Rendimiento = 62 mg (62%).

- 15 RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,59 (4 H, m); 1,92 (6 H, s); 1,93 (6 H, s); 2,48 (4 H, m); 3,81 (3 H, s); 6,90 (2 H, m); 7,20-7,41 (7 H, m).

Con arreglo al método descrito en los ejemplos 74 y 75, pero con la excepción de que se emplean los compuestos de partida indicados en la tabla 1-3, se obtienen los compuestos siguientes:

Tabla 1-3

Ej. nº	Comp. partida (ej. nº)	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
40	39	[4-(dimetilamino)-4-fenil-1-tiofen-2-ilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar)	73 (329)
41	38	(4-dimetilamino-4-fenil-1-tiofen-2-ilciclohexil)-dimetilamina (diastereómero apolar)	69 (329)
58	46	(4-butil-4-dimetilamino-1-fenilciclohexil)dimetilamina (diastereómero apolar)	27(303)
59	47	(4-butil-4-dimetilamino-1-fenilciclohexil)dimetilamina (diastereómero polar)	79 (303)
62	60	[4-(ciclopentilmetil)-4-dimetilamino-1-fenilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero apolar)	51 (329)
63	61	[4-(ciclopentilmetil)-4-dimetilamino-1-fenilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar)	86 (329)
72	71	[4-(dimetilamino)-4-fenil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-ciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)	36 (391)
73	70	[4-dimetilamino-4-fenil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-ciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)	68 (391)
151	147	(1,4-difenil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)dimetilamina (diastereómero polar)	34 (349)
152	148	(1,4-difenil-4-pirrolidin-1-ilciclohexil)dimetilamina (diastereómero apolar)	45 (349)

20

Ejemplo 76

[4-[(1H-indol-3-il-metilamino)metil]-4-metil-1-fenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)

Paso 1: 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanocarbaldehído

- 25 En atmósfera de argón, a una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (25,7 g, 75,0 mmol) en THF abs. (100 ml) se le añade por goteo a 0°C tert-BuOK (8,41 g, 75 mmol) disuelto en THF abs. (100 ml). Después de 30 min a 0°C se trata la solución roja resultante con una solución de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona (10,9 g, 50,0 mmol) en THF abs. (100 ml) y se agita a t.amb. durante una noche. Se elimina el disolvente en vacío, se trata el residuo con ácido sulfúrico 1N (150 ml) y se agita durante 2 h. Se separa el

precipitado formado y se lava el líquido filtrado (pH 1) con éter (6x 100 ml). Se ajusta la solución acuosa a pH 11 con NaOH 5N y se extrae con acetato de etilo (3x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran en vacío. Rendimiento = 11,6 g (100%), aceite marrón. Mezcla 1:1 de diastereómeros.

- 5 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,18 (1 H, m); 1,59-1,91 (5 H, m); 1,92 (6 H, s); 2,36 (3 H, m); 7,23-7,38 (5 H, m); 9,48 (0,5 H, s); 9,62 (0,5 H, s).

Paso 2: 4-dimetilamino-1-metil-4-fenil-ciclohexanocarbaldehído

- 10 En atmósfera de argón se trata a 0°C una solución del compuesto del paso 1 (11,6 g, 50,0 mmol) en diclorometano abs. (200 ml) con tert-BuOK (6,50 g, 58,0 mmol) y yoduro de metilo (3,42 ml, 55,0 mmol). Después de 30 min se calienta la mezcla a t.amb. y se agita durante una noche (precipitado un sólido). Se lava la mezcla reaccionante con agua y una disolución saturada de NaCl (50 ml), se seca con Na₂SO₄, se concentra con vacío y se purifica el residuo restante por cromatografía flash con acetato de etilo/MeOH 20:1. Rendimiento = 5,90 g (48%).

- 15 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,83 (1,5 H, s); 1,00 (1,5 H, s); 1,08 (1 H, m); 1,55-1,82 (5 H, m); 1,88 (3 H, s); 1,92 (3 H, s); 2,14-2,32 (2 H, m); 7,27 (5 H, m); 9,36 (0,5 H, s); 9,45 (0,5 H, s).

Paso 3: 4-dimetilamino-1-metil-4-fenil-ciclohexanocarbaldehído-oxima

- 20 Se trata una solución del compuesto del paso 2 (5,90 g, 24,0 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,50 g, 36,0 mmol) en etanol abs. (100 ml) con Amberlyst A 21 (17,0 g) y se agita a t.amb. durante 20 h. Se separa por filtración la resina de intercambio iónico, se concentra la solución y se basicifica el residuo con NaOH 1N. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se seca con Na₂SO₄ y se concentra en vacío. Rendimiento = 6,25 g (100%).

Paso 4: [4-aminometil-4-metil-1-fenilciclohexil]dimetilamina

- 25 En atmósfera de argón se suspende hidruro de litio y aluminio (1,82 g, 48,0 mmol) en THF abs. (200 ml), se trata por goteo con una solución del compuesto del paso 3 (6,25 g, 24,0 mmol) en THF abs. (20 ml) y se mantiene en ebullición a reflujo durante 4 h. Después se hidroliza la mezcla a 10°C con agua (20 ml) y se filtra a través de tierra de diatomeas. Se elimina el THF con vacío, se ajusta el residuo a pH 11 con NaOH 1N y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se concentran en vacío y se separa el residuo restante por cromatografía flash con MeOH + 1% de NH₃. Rendimiento = 1,44 g (24%, diastereómero apolar).

- 30 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,86 (3 H, s); 1,03 (2 H, m); 1,29 (2 H, m); 1,84 (2 H, m); 1,91 (6 H, s); 2,10 (2 H, m); 2,16 (2 H, s); 7,24 (1 H, m); 7,32 (4 H, m).

Rendimiento = 1,53 g (26%, diastereómero polar).

- 35 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,72 (3 H, s); 1,00 (2 H, m); 1,49 (2 H, m); 1,83 (2 H, m); 1,90 (6 H, s); 2,05 (2 H, m); 2,39 (2 H, s); 7,23 (1 H, m); 7,34 (4 H, m).

- 40 Paso 5: [4-[(1H-indol-3-il-metilamino)metil]-4-metil-1-fenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)

- 40 Se disuelven indol-3-aldehído (203 mg, 1,4 mmol) y el diastereómero apolar del paso 4 (345 mg, 1,4 mmol) en THF abs. (10 ml), se tratan con Na₂SO₄ (2,0 g) y se agitan a t.amb. durante 24 h. Después se añade dicloroetano (10 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (423 mg, 2,0 mmol) y se agita a t.amb. durante 24 h más. Para la purificación se elimina el disolvente con vacío, se trata el residuo con AE (20 ml), agua (20 ml) y ácido sulfúrico del 10% (hasta pH 1) y se separan las fases. Se ajusta a 11 el pH de la fase acuosa con NaOH 5N y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se concentra en vacío y se purifica el residuo restante por cromatografía flash con acetato de etilo/MeOH = 1:1 + 1% de NH₃. Rendimiento = 397 mg (76%), sólido poroso.

- 45 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,92 (3 H, s); 1,14 (2 H, m); 1,32 (2 H, m); 1,89 (8 H, ancha s); 2,05 (2 H, m); 2,22 (2 H, s); 3,75 (2 H, s); 6,9-7,54 (10 H, m); 10,75 (1 H, s).

Ejemplo 77

[4-[(1H-indol-3-il-metilamino)metil]-4-metil-1-fenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)

Se disuelve indol-3-aldehído (203 mg, 1,4 mmol) y el diastereómero polar del ejemplo 76, paso 4 (345 mg, 1,4 mmol) en THF abs. (10 ml), se tratan con Na₂SO₄ (2,0 g) y se agitan a t.amb. durante 24 h. Después se

- añade dicloroetano (10 ml) y triacetoxiborhidruro sódico (423 mg, 2,0 mmol) y se agita a t.amb. durante 24 h más. Para la purificación se elimina el disolvente con vacío, se trata el residuo con acetato de etilo (20 ml), agua (20 ml) y ácido sulfúrico del 10% (hasta pH 1) y se separan las fases. Se ajusta a 11 el pH de la fase acuosa con NaOH 5N y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se concentran con vacío y se purifica el residuo restante por cromatografía flash con acetato de etilo/MeOH (= 1:1 + 1% de NH₃). Rendimiento = 370 mg (70%). Punto de fusión = 55–56°C.

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,78 (3 H, s); 1,02 (2 H, m); 1,57 (3 H, m); 1,79 (2 H, m) 1,86 (6 H, s); 2,02 (2 H, m); 2,44 (2 H, s); 3,89 (2 H, s); 6,97 (1 H, t); 7,06 (1 H, t); 7,22-7,32 (7 H, m); 7,64 (1 H, d); 10,82 (1 H, s).

Ejemplo 78

- 10 [4-[(1H-indol-3-il-metil-metil-amino)metil]-4-metil-1-fenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)

- Se trata una solución del compuesto del ejemplo 76 (300 mg, 0,8 mmol) y formalina (1,2 ml, solución acuosa del 37%) en acetonitrilo (10 ml) con cianoborohidruro sódico en porciones (201 mg, 3,2 mmol) y se agita a t.amb. durante 2 h. Después se añade ácido acético conc. hasta neutralizar la mezcla reaccionante y se agita a t.amb. durante 45 min. Para la purificación, se elimina el disolvente en vacío, se recoge el residuo en NaOH 2N (10 ml) y después se extrae con éter (3x 20 ml). Se seca la solución orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía flash con acetato de etilo/MeOH (1:1). Rendimiento = 189 mg (56%). Según análisis por RMN y LC-EM se trata del compuesto hidroximetilo, que se disuelve en NaOH 1N (2 ml) y THF (2 ml) y se mantiene en ebullición a reflujo durante 2 h. Después se extrae con éter (2x 20 ml). Se seca la solución orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía flash con AE/MeOH (1:1 + 1% de NH₃). Rendimiento = 119 mg (38%).

RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,04 (3 H, s); 1,32 (4 H, m); 1,87 (2 H, m); 2,05 (6 H, s) 2,14 (2 H, s); 2,15 (3 H, s); 2,34 (2 H, m); 3,63 (2 H, s); 6,78 (1 H, s); 7,08 (1 H, t); 7,17 (1 H, t); 7,30-7,41 (6 H, m); 7,62 (1 H, d); 7,99 (1 H, s).

Ejemplo 79

[4-[(1H-indol-3-il-metil-metil-amino)metil]-4-metil-1-fenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)

- 25 Se trata una solución del compuesto del ejemplo 77 (300 mg, 0,8 mmol) y formalina (1,2 ml, solución acuosa del 37%) en acetonitrilo (10 ml) con cianoborohidruro sódico (201 mg, 3,2 mmol) en porciones y se agita a t.amb. durante 2 h. Después se añade ácido acético conc. hasta neutralizar la mezcla reaccionante y se agita a t.amb. durante 45 min. Para la purificación se elimina el disolvente en vacío, se recoge el residuo en NaOH 2N (10 ml) y después se extrae con éter (3x 20 ml). Se seca la solución orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se trata el residuo restante con AE/MeOH (1:1, 5 ml), precipitando un sólido incoloro, que se separa. Según el análisis por RMN y LC-EM es el compuesto hidroximetilo. Se concentran las aguas madres (240 mg), también es el compuesto hidroximetilo. Rendimiento = 299 mg (89%). Se disuelve el compuesto hidroximetilo (240 mg, 0,57 mmol) en NaOH 1N (2 ml) y THF (2 ml) y se mantiene en ebullición a reflujo durante 2 h. Después se extrae con éter (2x 20 ml). Se seca la solución orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo restante por cromatografía flash con AE/MeOH (1:1 + 1% de NH₃). Rendimiento = 181 mg (82%).

RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 0,88 (3 H, s); 1,13 (2 H, m); 1,74 (2 H, m); 1,80 (4 H, m) 2,10 (6 H, s); 2,29 (3 H, s); 2,44 (2 H, s); 3,78 (2 H, s); 7,10-7,40 (9 H, m); 7,85 (1 H, d); 8,24 (1 H, s).

Ejemplo 80

- 40 [3-[[[4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil]metil-metil-amino]metil]-1H-indol-1-il]-metanol (diastereómero polar)

Durante la síntesis del compuesto del ejemplo 79 se obtiene el compuesto hidroximetilo como producto intermedio. Rendimiento = 299 mg (89%).

- 45 RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 0,41 (2 H, m); 0,62 (2 H, m); 0,65 (3 H, s); 1,27 (2 H, m) 1,61 (2 H, m); 1,75 (6 H, s); 2,28 (2 H, s); 2,47 (3 H, s); 3,64 (2 H, s); 5,63 (2 H, s); 7,01 (2 H, m); 7,14-7,40 (7 H, m); 7,76 (1 H, d)

Ejemplo 86

[4-[[[4,6-bis(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]metilamino]-1,4-difenilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero apolar)

Se disuelve el compuesto del ejemplo 103 (200 mg, 0,31 mmol) en una solución de metilamina al 33% en etanol (2 ml) y se agita en microondas a 100°C durante 30 min y a 120°C durante 60 min. Se filtra con succión el precipitado formado y se seca con vacío. Rendimiento = 89 mg (64%). Punto de fusión = 250–252°C.

- 5 RMN-H¹ (DMSO) δ = 1,65 (2 H, m); 1,96 (6 H, s); 2,41 (4 H, m); 2,60 (6 H, s); 3,06 (5 H, m); 6,21 (2 H, m); 7,16-7,43 (10 H, m).

Ejemplo 87

[4-[[4-(4-metoxifenoxi)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]metilamino]-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)

- 10 Durante la síntesis del compuesto del ejemplo 86 se concentra las aguas madres con vacío y se purifica el residuo restante por cromatografía flash con acetato de etilo. Rendimiento = 25 mg (15%). Punto de fusión = 181–182°C.

RMN-H¹ (DMSO), temp: 100°C: 1,70 (2 H, m); 1,99 (6 H, s); 2,24 (2 H, m); 2,38 (2 H, m); 2,56 (2 H, m); 2,67 (3 H, d); 2,96 (3 H, s); 3,76 (3 H, s); 6,71 (1 H, m); 6,98 (3 H, m); 7,15-7,38 (10 H, m).

- 15 Con arreglo al método descrito en los ejemplos 86 y 87, pero con la excepción de que se emplean los compuestos de partida indicados en la tabla 1-4, se obtienen los compuestos siguientes:

Tabla 1.4

Ej. nº	Compuesto de partida	Método del	Producto	Cy (%)/ EM (m/z)
90	Ej. 100	ej. 86	[4-[[4,6-bis(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-metilamino]-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)	13 (446)
91	Ej. 100	ej. 87	[4-[[4-(4-metoxifenoxi)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]metilamino]-1,4-difenilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar)	59 (539)

Ejemplo 94

[4-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)

- 20 Paso 1: 4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-1-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanol (diastereómeros polar y apolar)

En atmósfera de argón, a una solución de escatol (1,00 g, 7,62 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (25 ml) se le añade lentamente a -78°C n-butil-litio (8,39 mmol, 3,35 ml, 2,5M en hexano). Se forma un precipitado incoloro. Pasados 10 min se calienta la solución a temperatura ambiente. Después se hace burbujear dióxido de carbono a través de la mezcla reaccionante aprox. durante 3 min. Se forma una solución incolora.

- 25 Pasados 5 min se eliminan por completo los componentes volátiles a temperatura ambiente en vacío (temperatura del baño de agua \leq 30°C). Se disuelve de nuevo el residuo sólido incoloro en tetrahidrofurano absoluto (20 ml). Se enfría la mezcla reaccionante de color amarillo claro a -78°C y se añade por goteo tert-butil-litio (8,39 mmol, 5,59 ml, 1,5M en pentano). Se forma una solución anaranjada. Ésta se agita a -20°C durante 1 h y después se enfría a -78°C. Después se añade por goteo 4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-ciclohexanona [1,97 g, 8,39 mmol, en tetrahidrofurano absoluto (20 ml)] y se agita la solución resultante durante 2 h. Se después se añade a la mezcla reaccionante por goteo una disolución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml), se agita durante 10 min, se calienta la mezcla a 0°C y se agita durante 20 min. Después se añade una disolución acuosa 2N de cloruro de hidrógeno (50 ml) y se agita durante 10 min (ligero desprendimiento de gas). Después se ajusta el pH de la suspensión lechosa a valores básicos con una disolución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y una solución 5N de hidróxido sódico (20 ml). Pasados 10 min se separan las fases. La fase orgánica contiene un sólido incoloro. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con diclorometano/metanol 20:1 (3 x 50 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas. Se eliminan por completo los componentes volátiles en vacío. Se extrae el polvo restante de color marrón claro con metanol (5 x 75 ml). El residuo está formado exclusivamente por el diastereoisómero apolar 6b/7b (450 mg (1,23 mmol, 16%). Se concentran los extractos en vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo en metanol (aprox. 30 ml). Un sólido claro no se disuelve. Se separa este filtrando con una frita y después se seca en vacío. Se obtienen 980 mg (2,67 mmol, 35%) de un polvo incoloro. Éste está formado por los dos diastereoisómeros. Se separan las aguas madres por cromatografía [gel de sílice 60 (150 g); triclorometano/etanol 50:1 (500 ml), 19:1 (500 ml), 9:1 (300 ml), 5:1 (300 ml), 1:1 (300 ml), en cada caso con un 0,5% de trietilamina, mejor empezando con triclorometano/etanol 100:1]. Las fracciones resultantes de los dos diastereoisómeros tienen que recrystalizarse en metanol. Se obtienen 93 mg (0,25 mmol, 3%) del diastereoisómero apolar (de p.f. = 197–202°C) y 146 mg (0,40 mmol, 5%) del diastereómero polar (179–188°C).

RMN- C^{13} - $\{H^1\}$ (101 MHz, DMSO- D_6 , diastereoisómero apolar): δ (ppm) = 9,5 (1 C), 28,4 (2 C), 32,5 (2 C), 37,8 (2 C), 58,2 (1 C, ancha), 69,4 (1 C), 102,7 (1 C), 111,0 (1 C), 113,0 (1 C, d, J = 21 Hz), 113,4 (1 C, d, J = 21 Hz), 117,3 (1 C), 117,8 (1 C), 119,9 (1 C), 122,6 (1 C, d, J = 2 Hz), 128,9 (1 C, J = 8 Hz), 129,8 (1 C), 133,9 (1 C), 142,1 (1 C, ancha), 142,7 (1 C, d, J = 5 Hz), 161,9 (1 C, d, J = 242 Hz)

- 5 RMN- C^{13} - $\{H^1\}$ (101 MHz, DMSO- D_6 , diastereoisómero polar): δ (ppm) = 9,0 (1 C), 26,9 (2 C, ancha), 33,5 (2 C), 37,6 (2 C), 55,9 (1 C, ancha), 68,5 (1 C), 102,3 (1 C), 110,9 (1 C), 113,5 (1 C, ancha s), 115,8 (1 C, ancha s), 117,2 (1 C), 117,8 (1 C), 120,0 (1 C), 125,0 (1 C, ancha s), 126,6 (1 C), 130,0 (1 C, ancha), 133,7 (1 C), 141,1 (1 C, ancha), 162,4 (1 C, d, J = 244 Hz), n.d. (1 C)

Paso 2: Fluoruro de 1-(3-fluorofenil)-4-(1H-indol-2-il)-7,7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano

- 10 Se suspende el alcohol del paso 1 (los dos diastereoisómeros, 2,20 g, 6,00 mmol) a -78°C en diclorometano absoluto (50 ml). Se le añade sucesivamente trietilamina (3,65 g, 36,02 mmol, 4,99 ml, 0,73 g/ml), DMAP (16 mg, 0,12 mmol) y DAST (2,90 g, 18,01 mmol, 2,36 ml, 1,23 g/ml). Se agita la solución a -78°C durante 1 h. Después se calienta la mezcla reaccionante durante 10 h (durante una noche) a temperatura ambiente. Después se le añade una disolución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se agita durante 15 min (hasta que finaliza el desprendimiento de gas). Después se le añade una disolución de hidróxido sódico (5N, 20 ml) y se agita durante 10 min. Se separan las fases. Se concentra la fase orgánica, de color marrón rojizo, con vacío hasta sequedad. Después se disuelve el sólido marrón resultante en metanol (50 ml). También la fase acuosa se concentra en vacío a sequedad. Se extrae el residuo claro con metanol (5 x 75 ml). Se reúnen las soluciones metanólicas y se concentran con vacío hasta sequedad. Se extrae el residuo en primer lugar con diclorometano (2 x 30 ml) y después con metanol (5 x 75 ml). Se forma un sólido claro. Se concentran los extractos metanólicos en vacío hasta sequedad. Se obtienen 1,20 g (3,26 mmol, 54%) del producto en forma de un sólido claro. Se concentran los extractos diclorometánicos en vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo en metanol (5 ml) y se deja en reposo. Precipita un sólido blanco. De este modo se obtienen otros 0,43 g (1,16 mmol, 19%) del producto (p.f. = 175°C).
- 25 RMN- C^{13} - $\{H^1\}$ (101 MHz, DMSO- D_6): δ (ppm) = 11,2 (1 C), 29,8 (2 C), 30,3 (2 C), 40,6 (2 C), 81,2 (1 C, d, J = 2 Hz), 83,2 (1 C), 111,5 (1 C), 114,4 (1 C), 116,7 (1 C, d, J = 23 Hz), 117,6 (1 C, d, J = 21 Hz), 119,11 (1 C), 119,13 (1 C), 121,7 (1 C), 123,4 (1 C), 125,6 (1 C, J = 3 Hz), 128,8 (1 C), 131,0 (1 C, d, J = 8 Hz), 132,2 (1 C, d, J = 7 Hz), 135,8 (1 C), 162,3 (1 C, d, J = 244 Hz).

- 30 Paso 3: [4-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar)

- Se suspende el compuesto del paso 2 (500 mg, 1,36 mmol) en acetonitrilo/metanol (1:1, 20 ml). Después se añade dimetilamina (2M en tetrahydrofurano, 14 ml, 27,15 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 d. Se agita la solución a 80°C (temperatura del baño de aceite) durante 6 h, después se vierte sobre gel de sílice grosero y se separa por cromatografía flash [gel de sílice 60 (150 g); triclorometano/etanol 50:1 (1000 ml), 19:1 (500 ml), 9:1 (1.000 ml), en cada caso con un 0,5% de trietilamina]. En primer lugar se aísla el diastereómero apolar. Después se aíslan 250 mg de una mezcla de sólidos. Se disuelve la mezcla de sólidos en metanol (10 ml), se le añaden 50 mg de hidróxido potásico y se agita durante 10 min. Se eliminan por completo los componentes volátiles en vacío. Se extrae el residuo claro con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se eliminan los componentes volátiles de los extractos en vacío. Se aíslan 135 mg (0,34 mmol, 25%) del diastereómero polar (p.f. = $65-73^\circ\text{C}$).
- 35
- 40

- 45 RMN- C^{13} - $\{H^1\}$ (101 MHz, DMSO- D_6 , diastereoisómero polar): δ (ppm) = 10,7 (1 C), 28,8 (2 C, ancha), 29,3 (2 C, ancha), 37,7 (2 C), 38,7 (2 C), 58,7 (1 C, ancha), 60,5 (1 C, ancha), 107,0 (1 C, ancha), 110,5 (1 C), 112,9 (1 C, d, J = 21 Hz), 113,7 (1 C, d, J = 21 Hz), 117,5 (1 C), 117,7 (1 C), 120,4 (1 C), 122,9 (1 C, ancha), 128,9 (1 C, d, J = 8 Hz), 129,0 (1 C), 132,5 (1 C, ancha s), 134,5 (1 C), 141,4 (1 C, ancha), 161,9 (1 C, d, J = 243 Hz).

Ejemplo 97

[4-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)

Durante la síntesis del compuesto del paso 3 del ejemplo 94 se obtiene también el diastereómero apolar. Se aíslan 152 mg (0,39 mmol, 29%) (p.f. = $126-132^\circ\text{C}$).

- 50 RMN- C^{13} - $\{H^1\}$ (101 MHz, DMSO- D_6 , diastereoisómero apolar): δ (ppm) = 10,7 (1 C), 29,6 (2 C, ancha), 29,7 (2 C, ancha), 37,8 (2 C), 38,7 (2 C), 60,0 (1 C, ancha), 60,6 (1 C, ancha), 107,0 (1 C, ancha), 110,5 (1 C), 113,0 (1 C, d, J = 21 Hz), 114,2 (1 C, d, J = 21 Hz), 117,5 (1 C), 117,8 (1 C), 120,4 (1 C), 123,5 (1 C, ancha), 129,1 (1 C), 129,1 (1 C, d, J = 6 Hz), 132,2 (1 C, ancha), 134,6 (1 C), 140,4 (1 C, ancha), 162,2 (1 C, d, J = 242 Hz).

Con arreglo al método descrito en los ejemplos 94 y 97, pero con la excepción de que se emplean los compuestos de partida (eductos) indicados en la tabla 1-5, se obtienen los compuestos siguientes:

Tabla 1-5

Ej. nº	Indol	Cetona	Amina	Producto	Cy* (%) / EM (m/z)
5	escatol	BB-A	dimetilamina	[4-(dimetilamino)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar)	27(376)
	escatol	BB-A	dimetilamina	[4-(dimetilamino)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero apolar)	25(376)
	escatol	BB-A	pirrolidina	dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-amina, diclorhidrato (diastereómero polar)	17(402)
	escatol	BB-A	pirrolidina	dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-amina (diastereómero apolar)	48(402)
	escatol	BB-A	azetidina	[4-(azetidín-1-il)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero apolar)	19(388)
	escatol	BB-A	metilamina	[4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenilciclohexil]metil-amina (diastereómero polar)	26(362)
	escatol	BB-A	metilamina	[4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenilciclohexil]metil-amina (diastereómero apolar)	22(362)
	escatol	BB-A	bencilamina	bencil-[4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenilciclohexil]amina; ácido 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxílico	12(438)
	escatol	BB-B	azetidina	4-(azetidín-1-il)-1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero apolar)	33(406)
	escatol	BB-B	azetidina	4-(azetidín-1-il)-1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanoamina (diastereómero polar)	4(406)
	escatol	BB-B	pirrolidina	[1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)	36(420)
	escatol	BB-B	pirrolidina	[1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)	29(420)
	escatol	BB-B	metilamina	[1-(3-fluorofenil)-4-metilamino-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]dimetilamina	10(380)
	escatol	BB-A	piperidina	dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-piperidin-1-il-ciclohexil]-amina (diastereómero apolar)	23(416)
	escatol	BB-B	piperidina	[1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-piperidin-1-il-ciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)	4(434)
	escatol	BB-B	piperidina	[1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-piperidin-1-il-ciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)	35 (434)

Ej. nº	Indol	Cetona	Amina	Producto	Cy* (%) / EM (m/z)
113	IN-A	BB-A	dimetilamina	[4-(dimetilamino)-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)	41(394)
125	IN-A	BB-A	dimetilamina	[4-(dimetilamino)-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)	27(394)
126	IN-A	BB-A	pirrolidina	[4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)	42 (420)
132	IN-A	BB-A	pirrolidina	[4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)	38 (420)
134	IN-A	BB-B	azetidina	[4-(azetidín-1-il)-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-(3-fluorofenil)ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)	55 (406)
135	IN-A	BB-B	azetidina	[4-(azetidín-1-il)-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-(3-fluorofenil)ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero apolar)	28 (406)
136	IN-A	BB-A	morfolina	[4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-4-morfolin-4-il-1-fenilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar)	30 (436)
140	IN-A	BB-A	morfolina	[4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-4-morfolin-4-il-1-fenilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero apolar)	15 (436)
137	IN-A	BB-A	metilamina	[4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-4-metilamino-1-fenilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero apolar)	11 (380)
138	IN-A	BB-A	metilamina	[4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-4-metilamino-1-fenilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar)	11 (380)
139	IN-A	BB-C	metilamina	dimetil-[4-metilamino-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-tiofen-2-il-ciclohexil]-amina (diastereómero polar)	21 (368)
150	IN-A	BB-C	metilamina	dimetil-[4-metilamino-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-tiofen-2-il-ciclohexil]-amina (diastereómero apolar)	46(368)
159	IN-A	BB-B	ciclohexilmetilamina	[4-(ciclohexil-metilamino)-1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)	43 (462)
160	IN-A	BB-B	ciclopentilamina	[4-(ciclopentilamino)-1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)	36 (434)
161	IN-A	BB-B	anilina	[4-anilino-1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexil]-dimetilamina	28 (381; M+1-NMe ₂ -Me)
162	IN-A	BB-B	4-amino-piridina	[1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-(piridin-4-ilamino)-ciclohexil]dimetilamina	5 (443)

*para el último paso.

Con arreglo al método descrito en el ejemplo 86, pero con la excepción de que se emplean las aminas y compuestos de partida (eductos) indicados en la tabla 1-6, y que en el caso de las aminas de punto de ebullición más elevado se trabaja sin disolvente, se obtienen los compuestos siguientes.

5

Tabla 1-6

Ej. nº	Educto	Amina	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
129	ej. 91	piperidina	dimetil-[4-[metil-(4-metilamino-6-piperidin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)amino]-1,4-difenilciclohexil]-amina (diastereómero polar)	89 (500)
141	ej. 87	anilina	[4-[(4-anilino-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il)metilamino]-1,4-difenilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero apolar)	38 (508)

Ej. nº	Educto	Amina	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
142	ej. 91	N-isopropil-metilamina	[4-[[4-(isopropil-metil-amino)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]metilamino]-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)	44 (488)
143	ej. 91	anilina	[4-[[4-(4-anilin-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il)metilamino]-1,4-difenilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar)	84 (508)
144	ej. 91	bencilamina	[4-[[4-(bencilamino)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]metilamino]-1,4-difenil-ciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)	90 (522)
145	ej. 91	butilamina	[4-[[4-(4-butilamino-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il)metilamino]-1,4-difenil-ciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)	86 (488)

Ejemplo 100

[4-[[4,6-bis(4-metoxifenoxi)-[1,3,5]-triazin-2-il]metilamino]-1,4-difenilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar)

- 5 Se agita a t.amb. durante 3 d una solución del compuesto del ejemplo 9 (616 mg, 2,0 mmol) y cianato de 4-metoxifenilo (895 mg, 6,0 mmol) en acetona abs. (20 ml). Después se elimina el disolvente en vacío y se purifica el residuo restante por cromatografía flash con acetato de etilo/MeOH (20:1). Rendimiento = 1,16 g (92%).

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 1,77 (4 H, m); 1,89 (6 H, s); 2,50 (4 H, m); 3,07 (3 H, s); 3,76 (6 H, s); 6,84 - 7,36 (18 H, m).

10 Ejemplo 103

[4-[[4,6-bis(4-metoxifenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]metilamino]-1,4-difenilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero apolar)

- 15 Se agita a t.amb. durante 3 d una solución del compuesto del ejemplo 8 (154 mg, 0,5 mmol) y cianato de 4-metoxifenilo (224 mg, 1,5 mmol) en acetona abs. (10 ml). Después se elimina el disolvente en vacío y se purifica el residuo restante por cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:1). Rendimiento = 226 mg (72%).

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 1,80 (4 H, m); 1,96 (6 H, s); 2,28 (2 H, m); 2,43 (2 H, m); 3,04 (3 H, s); 3,80 (6 H, s); 6,89 - 7,40 (18 H, m).

- 20 Con arreglo al método descrito en el ejemplo 24, pero con la excepción de que se emplean los reactivos de acilación y sulfonización y las aminas que se indican en la tabla 1-7, se obtienen los compuestos siguientes.

Tabla 1-7

Ej. nº	Amina	Reactivo	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
25	ej. 8	cloruro de acetilo	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-acetamida (diastereómero apolar)	68 (351)
26	ej. 9	cloruro de metanosulfonilo	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-metano-sulfonamida (diastereómero polar)	36(387)
27	ej. 9	cloruro de cinamilo	(E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero polar)	90(439)
28	ej. 9	cloruro de acetilo	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-acetamida (diastereómero polar)	65 (351)
29	ej. 8	isocianato de bencilo	3-bencil-1-(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)-1-metilurea (diastereómero apolar)	79 (442)
30	ej. 9	isocianato de bencilo	3-bencil-1-(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)-1-metilurea (diastereómero polar)	88 (442)
31	ej. 8	isocianato de etilo	1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-etil-1-metilurea (diastereómero apolar)	60 (380)

Ej. nº	Amina	Reactivo	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
32	ej. 9	isocianato de etilo	1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-etil-1-metilurea (diastereómero polar)	100 (380)
43	ej. 42, paso 4 (apolar)	cloruro de cinamilo	(E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-metilciclohexil]-metil]-3-fenil-acrilamida (diastereómero apolar)	96(395)
44	ej. 42, paso 4 (apolar)	cloruro de (E)-2-feniletenosulfonilo	(E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-metilciclohexil]-metil]-2-feniletenosulfonamida (diastereómero apolar)	68(431)
45	ej. 42, paso 4 (polar)	cloruro de (E)-2-feniletenosulfonilo	(E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-metilciclohexil]-metil]-2-feniletenosulfonamida (diastereómero polar)	66(431)
52	ej. 9	cloruro de difenil-acetilo	N-[4-(dimetilamino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N-metil-2,2-difenil-acetamida (diastereómero polar)	23 (337)
57	ej. 8	cloruro de metanosulfonilo	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-metano-sulfonamida (diastereómero apolar)	15 (387)
64	ej. 60	cloruro de cinamilo	(E)-N-[4-(ciclopentilmetil)-4-dimetilamino-1-fenilciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero apolar)	75 (445)
65	ej. 61	cloruro de cinamilo	(E)-N-[4-(ciclopentilmetil)-4-dimetilamino-1-fenilciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero polar)	63 (445)
81	ej. 82	cloruro de cinamilo	(E)-N-[4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenilciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero polar)	17 (492)
88	ej. 8	clorhidrato del cloruro de nicotinoilo	N-[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N-metilpiridin-3-carboxamida (diastereómero apolar)	58 (414)
92	ej. 9	cloruro del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	N-[4-(dimetilamino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N,1-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (diastereómero polar)	93 (417)
98	ej. 8	cloruro de 3-trifluorometilbenzoílo	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-(trifluorometil)benzamida (diastereómero apolar)	43 (481)
99	ej. 9	cloruro de 3-(trifluorometil)benzoílo	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-(trifluorometil)benzamida (diastereómero polar)	67 (481)
104	ej. 8	cloruro del ácido 4-metoxifenil-carboxílico	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-4-metoxi-N-metil-benzamida (diastereómero apolar)	59 (443)
105	ej. 9	cloruro del ácido 4-metoxifenil-carboxílico	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-4-metoxi-N-metil-benzamida (diastereómero polar)	90 (443)
116	ej. 8	cloruro de 3-fluorbenzoílo	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-fluor-N-metil-benzamida (diastereómero apolar)	49 (431)
117	ej. 9	cloruro de 3-fluorbenzoílo	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-fluor-N-metil-benzamida (diastereómero polar)	84 (431)
165	ej. 9	cloruro del ácido ciclohexano-carboxílico	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-ciclohexanocarboxamida (diastereómero polar)	50 (419)
166	ej. 9	cloruro del ácido tetrahidropirano-4-carboxílico	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-tetrahidro-pirano-4-carboxamida (diastereómero polar)	30 (421)
169	ej. 9	cloruro del ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N,1-dimetilpiperidin-4-carboxamida (diastereómero polar)	79 (434)

Con arreglo al método descrito en el ejemplo 48, paso 2, pero con la excepción de que se emplean las amidas indicadas en la tabla 1-8, se obtienen los compuestos siguientes.

Tabla 1-8

BB-1: N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-nicotinamida			
Se trata una solución del compuesto del ejemplo 9 (308 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (334 μ l, 2,4 mmol) en THF abs. (15 ml) con clorhidrato de cloruro de ácido nicotínico (214 mg, 1,2 mmol) y se agita a t.amb. durante 3 d. Después se elimina el disolvente en vacío, se disuelve el residuo restante en acetato de etilo, se lava con una disolución saturada de NaHCO ₃ y una disolución saturada de NaCl, se seca con Na ₂ SO ₄ y se purifica por cromatografía flash con acetato de etilo/MeOH = 1:1. Rendimiento = 300 mg (73%), sólido poroso.			
RMN-H ¹ (DMSO) δ = 1,67 (2 H, m); 1,92 (2 H, m); 1,98 (8 H, s); 2,48 (2 H, m); 2,80 (3 H, s); 7,15-7,41 (10 H, m); 7,52 (1 H, m); 7,92 (1 H, m); 8,69 (2 H, m).			
Ej. nº	Amida	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
85	BB-1	dimetil-[4-[metil-(piridin-3-il-metil)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amina (diastereómero polar)	37 (400)
89	ej. 89	dimetil-[4-[metil-(piridin-3-il-metil)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amina (diastereómero apolar)	73 (400)
101	ej. 92	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil]-amina (diastereómero polar)	71 (403)
102	ej. 93	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil]-amina (diastereómero apolar)	67 (403)
106	ej. 105	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-[(4-metoxifenil)metil]-metil-amina (diastereómero polar)	85 (429)
107	ej. 104	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-[(4-metoxifenil)metil]-metil-amina (diastereómero apolar)	77 (429)
114	ej. 99	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-amina (diastereómero polar)	81 (467)
115	ej. 98	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-amina (diastereómero apolar)	42 (467)
118	ej. 116	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-[(3-fluorofenil)-metil]metil-amina (diastereómero apolar)	98 (417)
119	ej. 117	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-[(3-fluorofenil)-metil]metil-amina (diastereómero polar)	99 (417)
167	ej. 165	ciclohexil-metil-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amina (diastereómero polar)	84 (405)
168	ej. 166	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-(tetrahydro-piran-4-il-metil)-amina (diastereómero polar)	44 (407)
170	ej. 169	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[(1-metil-piperidin-4-il)-metil]-amina (diastereómero polar)	93 (420)

Ejemplo 120

- 5 2-[(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)metilamino]etanol (diastereómero polar)

Paso 1: [(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)metilamino]acetato de metilo

- 10 Se deposita el compuesto del ejemplo 9 (463 mg, 1,50 mmol) en un matraz que contiene DMF abs. (10 ml) y se trata con carbonato potásico (347 mg, 1,65 mmol) y bromoacetato de metilo (157 μ l, 1,65 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 d y después se concentra en vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo en diclorometano (50 ml) y se lava con agua (2 x 50 ml) y una disolución saturada de NaCl (50 ml), después se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento = 338 mg (59%).

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,73 (4 H, m); 1,96 (6 H, s); 2,04 (3 H, s); 2,31 (4 H, m); 2,96 (2 H, m); 3,58 (3 H, s); 7,17 (2 H, m); 7,28 (8 H, m).

- 15 Paso 2: 2-[(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)metilamino]etanol (diastereómero polar)

Se disuelve el compuesto del paso 1 (322 mg, 0,85 mmol) en THF abs. (15 ml), en atmósfera de argón se trata con LiAlH₄ (64 mg, 1,69 mmol) y se mantiene en ebullición a reflujo durante 3 h. Después se enfría la mezcla a temperatura ambiente, enfriando con hielo, se añaden THF (10 ml) y H₂O (5 ml) y después se agita

5 durante 30 min. Se filtra la mezcla con una frita a través de tierra de diatomeas y después se lavan las tierras de diatomeas con diclorometano (50 ml). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío. Se trata el producto en bruto con agua (10 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 20 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash con acetato de etilo/ metanol (1:1). Rendimiento = 213 mg (71%).

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,72 (4 H, m); 1,95 (6 H, s); 2,06 (3 H, s); 2,19 (2 H, m); 2,29 (4 H, m); 3,39 (2 H, m); 4,25 (1 H, m); 7,17 (2 H, m); 7,27 (8 H, m).

Ejemplo 122

2-[(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)metilamino]-N-metilacetamida (diastereómero polar)

10 Se disuelve el compuesto del ejemplo 66 (293 mg, 0,8 mmol) en DMF abs. (10 ml) y se trata con N-hidroxibenzotriazol hidratado (135 mg, 0,88 mmol) y TEA (1,11 ml, 8,0 mmol). Pasados 30 min se añade clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (460 mg, 2,4 mmol) y metilamina (440 µl, 0,88 mmol, solución 2M en THF) y se agita a t.amb. durante una noche. Se filtra la solución y se concentra en vacío. Por cromatografía flash del residuo con acetato de etilo/MeOH (4:1→1:1) se obtiene el producto en forma de sal, que se libera con NaOH 1N, se extrae con CH₂Cl₂, se seca con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente con vacío. Rendimiento = 182 mg (60%).

15 RMN-H¹ (DMSO) δ = 1,47 (2 H, m); 1,96 (7 H, s); 1,99 (3 H, s); 2,24 (3 H, m); 2,42 (2 H, m); 2,64 (6 H, m); 7,24 (9 H, m); 7,60 (1 H, m).

20 Con arreglo al método descrito en el ejemplo 122, pero con la excepción de que se emplean los ácidos y amidas (compuestos de partida, eductos) indicados en la tabla 1-9, se obtienen los compuestos siguientes:

Tabla 1-9

Ej. n°	Educto	Amina	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
121	ej. 66	dimetil-amina	2-[(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)metil-amino]-N,N-dimetilacetamida (diastereómero polar)	17 (394)
123	ej. 67	dimetil-amina	2-[(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)metil-amino]-N,N-dimetilacetamida (diastereómero apolar)	55 (380)
124	ej. 67	metil-amina	2-[(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)metil-amino]-N-metilacetamida (diastereómero apolar)	55 (394)

Ejemplo 127

2-[[4-(dimetilamino)-1,4-difenilciclohexil]metilamino]etanol (diastereómero apolar)

Paso 1: 4-[[4-(dimetilamino)-1,4-difenilciclohexil]metilamino]acetato de metilo

25 Se deposita el compuesto del ejemplo 8 (463 mg, 1,50 mmol) en un matraz que contiene DMF abs. (10 ml) y se trata con carbonato potásico (347 mg, 1,65 mmol) y bromoacetato de metilo (157 µl, 1,65 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 d y después se concentra en vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo en diclorometano (50 ml) y se lava con agua (2 x 50 ml) y una disolución saturada de NaCl (50 ml), después se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra en vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash con acetato de etilo/metanol (9:1). Rendimiento = 234 mg (41%).

30 RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,72 (4 H, m); 1,84 (6 H, s); 1,93 (3 H, s); 2,27 (4 H, m); 2,87 (2 H, m); 3,48 (3 H, s); 7,26 (2 H, m); 7,38 (8 H, m).

Paso 2: 2-[[4-(dimetilamino)-1,4-difenilciclohexil]metilamino]etanol (diastereómero apolar)

35 Se disuelve el compuesto del paso 1 (228 mg, 0,60 mmol) en THF abs. (10 ml), en atmósfera de argón se trata con LiAlH₄ (45 mg, 1,20 mmol) y se mantiene en ebullición a reflujo durante 3 h. Después se enfría la mezcla a temperatura ambiente, enfriando con hielo se trata con THF (10 ml) y H₂O (5 ml) y después se agita durante 30 min. Se filtra la mezcla con una frita a través de tierra de diatomeas y se lavan las tierras de diatomeas con diclorometano (50 ml). Se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con vacío. Se trata el producto en bruto con agua (10 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 20 ml), se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra en vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash con acetato de etilo/metanol (9:1→4:1). Rendimiento = 174 mg (82%). Punto de fusión = 144–149°C.

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,73 (4 H, m); 1,84 (6 H, s); 1,96 (3 H, s); 2,09 (2 H, m); 2,27 (4 H, m); 3,23 (2 H, m); 4,14 (1 H, m); 7,25 (2 H, m); 7,38 (8 H, m).

Ejemplo 128

5 [4-[[4,6-bis(dimetilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]metilamino]-1,4-difenilciclohexil]dimetil-amina (diastereómero apolar)

Paso 1: N-(4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)-N,N',N'-trimetil-1,4-difenilciclohexano-1,4-diamina

10 Se deposita cloruro de cianurilo (86 mg, 0,49 mmol) en un matraz que contiene THF abs. (3 ml), se trata con una solución del compuesto del ejemplo 8 (150 mg, 0,49 mmol) en THF abs. (6 ml) y N-etildiisopropilamina (80 μ l, 0,49 mmol) y se agita a t.amb. durante 16 h. Se concentra la solución en vacío, se recoge el residuo en acetato de etilo (20 ml) y se lava con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 10 ml) y una disolución saturada de NaCl (10 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash con acetato de etilo/MeOH (20:1). Rendimiento = 67 mg (30%).

RMN- C^{13} ($CDCl_3$) δ = 30,4, 31,4, 33,6, 38,0, 59,3, 66,4, 126,4, 126,7, 127,0, 127,1, 127,7, 128,2, 137,6, 143,1, 165,4, 168,0, 169,1.

15 Paso 2: [4-[[4,6-bis(dimetilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]metilamino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero apolar)

20 Se disuelve el compuesto del paso 1 (57 mg, 0,12 mmol) en una solución 2M de dimetilamina en THF (2,0 ml, 4 mmol) y se agita en microondas a 120°C durante 2 h. Se concentra la solución reaccionante con vacío, se recoge el residuo restante en acetato de etilo (10 ml) y se lava con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 5 ml) y una disolución saturada de NaCl (5 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash con acetato de etilo/MeOH (20:1). Punto de fusión = 195–197°C. Rendimiento = 45 mg (76%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,62 (2 H, m); 1,98 (6 H, s); 2,39 (2 H, m); 2,46 (2 H, m); 2,91 (12 H, s); 3,13 (3 H, s); 7,15 (1 H, m); 7,22 - 7,38 (9 H, m).

25 Ejemplo 130

4-[[4-(dimetilamino)-1,4-difenilciclohexil]metilamino]butan-1-ol (diastereómero polar)

Paso 1: N-(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)-N-metilsuccinato de tert-butilo

30 Se deposita el compuesto del ejemplo 131 (100 mg, 0,244 mmol) en un matraz que contiene diclorometano abs. (5 ml), se trata con anhídrido trifluoroacético (135 μ l, 0,976 mmol) y se agita durante 10 min. A la mezcla se añade tert-butanol (2 ml) y después se agita durante 30 min. Se trata la mezcla con NaOH del 10% y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con H_2O (1 x 10 ml), se seca con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Rendimiento = 80 mg (70%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,38 (9 H, s); 1,53 (2 H, m); 1,78 (2 H, m); 1,92 (6 H, s); 2,37 (3 H, m); 2,62 (2 H, m); 2,93 (3 H, s); 7,11-7,27 (6 H, m); 7,36 (4 H, m).

35 Paso 2: 4-[[4-(dimetilamino)-1,4-difenilciclohexil]metilamino]butan-1-ol (diastereómero polar)

40 Se disuelve el compuesto del paso 1 (836 mg, 1,8 mmol) en THF abs. (15 ml). En atmósfera de argón se añade $LiAlH_4$ (136 mg, 3,6 mmol), se mantiene en ebullición a reflujo durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Enfriando con hielo se añaden a la mezcla THF (2 ml) y H_2O (2 ml) y se agita durante 30 min. Se filtra la mezcla sobre una frita a través de tierra de diatomeas, se lavan las tierras de diatomeas con diclorometano (50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash con cloroformo/metanol (9:1). Rendimiento = 405 mg (59%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,39 (4 H, m); 1,74 (3 H, m); 1,96 (6 H, s); 2,01 (3 H, s); 2,11 (2 H, m); 2,30 (3 H, m); 3,36 (2 H, m); 4,41 (1 H, m); 7,18 (2 H, m); 7,28 (8 H, m).

Ejemplo 131

Ácido 3-[[4-(dimetilamino)-1,4-difenilciclohexil]metilcarbamoil]propiónico (diastereómero polar)

Se calienta anhídrido succínico (0,97 g, 9,27 mmol) a 130°C y se funde. Después se añade el compuesto del ejemplo 9 (1,00 g, 3,24 mmol) y se sigue calentando a esta temperatura durante 7 h. Se purifica la mezcla por cromatografía flash con cloroformo/metanol (9:1→4:1→1:1→1:2→metanol). Rendimiento = 1,08 g (81%).

- 5 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,55 (2 H, m); 1,81 (2 H, m); 1,94 (6 H, s); 2,37 (4 H, m); 2,62 (2 H, m); 2,76 (1 H, m); 2,94 (3 H, s); 7,14 (3 H, m); 7,17 (2 H, m); 7,26 (1 H, m); 7,38 (4 H, m).

Ejemplo 146

[4-[[4-(4-metoxifenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]metilamino]-1,4-difenilciclohexil]dimetil-amina (diastereómero polar)

Paso 1: N-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-N,N',N'-trimetil-1,4-difenilciclohexano-1,4-diamina

- 10 Se agita a t.amb. durante una noche una solución del compuesto del ejemplo 9 (462 mg, 1,5 mmol), 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (225 mg, 1,5 mmol) y diisopropiletamina (248 μ l, 1,5 mmol) en THF abs. (10 ml). Después se elimina el disolvente en vacío, se disuelve el residuo restante en acetato de etilo, se lava con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y una disolución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se purifica por cromatografía flash con acetato de etilo/MeOH (9:1). Rendimiento = 166 mg (26%).

- 15 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 1,97 (4 H, m); 2,06 (6 H, s); 2,47 (4 H, ancha s); 3,01 (2 H, ancha); 3,34 (3 H, s); 7,14 - 7,40 (10 H, m); 8,29 (1 H, s).

Paso 2: [4-[[4-(4-metoxifenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]metilamino]-1,4-difenilciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar)

- 20 Se agita a t.amb. durante 4 h el compuesto del paso 1 (166 mg, 0,39 mmol), el 4-metoxifenol (56 mg, 0,45 mmol) e hidruro sódico (18 mg, 0,45 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en dioxano abs. (10 ml). Después se elimina el disolvente en vacío, se disuelve el residuo restante en acetato de etilo, se lava con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y una disolución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se purifica por cromatografía flash con acetato de etilo/MeOH (4:1). Rendimiento = 126 mg (63%), sólido poroso.

- 25 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 1,84 (4 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,60 (4 H, ancha); 3,23 (3 H, s); 3,80 (3 H, s); 6,87 - 7,38 (14 H, m); 8,37 (1 H, s).

Ejemplo 149

[4-[(bencil-metil-amino)metil]-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina

Paso 1: 4-ciano-4-fenil-heptanodicarboxilato de dimetilo

- 30 Se deposita fenilacetronitrilo (11,7 g, 100 mmol) y acrilato de metilo (47 ml, 500 mmol) en un matraz que contiene tert-butanol (60 ml) y se calienta a ebullición. Después se retira el foco de calor. En primer lugar se añade lentamente Triton B (hidróxido de benciltrimetilamonio, al 40% en metanol, 15,2 ml) disuelto en tert-butanol (23 ml) y después se añade por goteo rápido. Una vez finalizado el goteo se calienta la mezcla a ebullición durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Para la purificación se trata la mezcla con tolueno (100 ml) y agua (70 ml), se separa la fase orgánica y se lava con agua (70 ml) y una disolución saturada de NaCl (50 ml). Se seca con Na_2SO_4 y se destila el disolvente. La purificación se realiza por destilación en una columna de tipo tubo de bolas a una temperatura aprox. de 235°C. Se aísla el producto en forma de sustancia viscosa incolora. Rendimiento = 22,5 g (75%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 2,32 (8 H, m); 3,51 (6 H, s); 7,40 (5 H, m).

RMN- C^{13} (DMSO- d_6) δ = 22,47; 27,16; 39,28; 44,11; 113,82; 118,55; 120,83; 121,78; 129,10; 164,44.

- 40 Paso 2: 5-ciano-2-oxo-5-fenil-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se disuelve 4-ciano-4-fenilheptanodicarboxilato de dimetilo (19,8 g, 68 mmol) en tetrahidrofurano seco (480 ml). Después se añade en porciones tert-butolato potásico (13,2 g, 120 mmol). Con esta adición, la mezcla reaccionante vira al anaranjado. Se calienta la mezcla a reflujo durante 5 h. Durante el reflujo se forma una solución marrón. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Enfriando con

5 hielo se añade lentamente por goteo ácido acético 2,5N (230 ml) a la mezcla reaccionante. Se trata la mezcla con tolueno (100 ml), se separa la fase orgánica y se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (3 x 100 ml), H_2O (3 x 50 ml) y una disolución de NaCl (1 x 100 ml). Después de secar con Na_2SO_4 se destila el disolvente con vacío. Se obtiene un sólido amarillento. Rendimiento = 16,1 g (92%). Punto de fusión = 75–77°C.

RMN-H^1 (DMSO-d_6) δ = 2,23-2,74 (6 H, m); 3,74 (3 H; s); 7,35-7,60 (5 H, m); 12,08 (1 H, ancha s).

RMN-C^{13} (DMSO-d_6) δ = 26,95; 30,18; 34,04; 51,90; 94,79; 121,90; 125,46; 128,05; 128,85; 138,92; 169,95; 171,09.

Paso 3: 4-oxo-1-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

10 Se disuelve 5-ciano-2-oxo-5-fenilciclohexanocarboxilato de metilo (16,1 g, 63 mmol) en ácido sulfúrico al 10% (218 ml) y en ácido acético conc. (502 ml) y se agita a 100°C durante 21 h. Para la purificación se diluye la mezcla cuidadosamente, enfriando con hielo, con agua (400 ml), se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml), se lava la fase orgánica a fondo con agua (6 x 100 ml), una disolución saturada de NaHCO_3 (10 x 100 ml) y una disolución saturada de NaCl (1 x 100 ml). Después de secar con Na_2SO_4 se destila el disolvente en vacío. Rendimiento = 8,91 g (72%). Punto de fusión = 106–107°C.

RMN-H^1 (DMSO-d_6) δ = 2,38-2,48 (6 H, m); 2,70 (2 H; m); 7,36 (1 H, m); 7,44 (2 H, m); 7,62 (2 H, m).

RMN-C^{13} (DMSO-d_6) δ = 35,31; 38,10; 42,33; 121,73; 125,65; 128,19; 129,02; 139,17; 208,79.

Paso 4: 8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

20 Se recoge el compuesto del paso 3 (8,91 g, 44,73 mmol) en tolueno (300 ml) y se trata con etilenglicol (6 ml, 106,8 mmol). Se añade ácido p-toluensulfónico (0,128 g, 0,745 mmol) y se calienta la mezcla a ebullición con un separador de agua durante 3,5 h. El seguimiento del curso de la reacción se hace por CCF. Se enfría la mezcla reaccionante, se extrae la solución toluénica con agua (5 x 60 ml) y una disolución saturada de NaCl (3 x 40 ml) y se seca con Na_2SO_4 . Después de eliminar el disolvente en vacío se obtiene el cetal en forma de sólido amarillo. Rendimiento = 11,6 g (100%). Punto de fusión = 108–110°C.

25 RMN-H^1 (DMSO-d_6) δ = 1,86 (4 H, m); 2,01-2,30 (4 H; m); 3,92 (4 H, s); 7,38-7,53 (5 H, m).

RMN-C^{13} (DMSO-d_6) δ = 32,10; 34,07; 42,49; 63,86; 106,11; 122,14; 125,51; 128,16; 129,02; 139,90.

Paso 5: ácido 8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxílico

30 Se disuelve el compuesto del paso 4 (10,9 g, 46,9 mmol) en etilenglicol (92 ml), se trata con NaOH (4,00 g, 100 mmol) y después se calienta a ebullición con reflujo. Pasadas 20 h ya no se detecta la presencia de ningún nitrilo. Para la purificación se trata la mezcla con hielo (aprox. 250 g), se inunda con éter (90 ml) y se acidifica con la adición lenta de HCl semiconc. (118 ml). Se extrae la fase acuosa con éter (3 x 70 ml), se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una disolución saturada de NH_4Cl (2 x 70 ml), se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío hasta sequedad. Por recristalización del residuo restante en tolueno se obtiene el ácido carboxílico deseado en forma de sólido cristalino. Rendimiento = 7,42 g (59%). Punto de fusión = 134–139°C.

35 RMN-H^1 (DMSO-d_6) δ = 1,64 (4 H, m); 1,91 (2 H; m); 2,41 (2 H, m); 3,86 (4 H, s); 7,36 (5 H, m); 12,52 (1 H, ancha s).

RMN-C^{13} (DMSO-d_6) δ = 31,51; 32,05; 49,19; 63,65; 107,23; 125,70; 126,94; 128,39; 142,82; 175,53.

Paso 6: bencil-metil-amida de ácido 8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxílico

40 Se disuelve el compuesto del paso 5 (8,00 g, 30,48 mmol) en diclorometano (240 ml) y se trata a 0°C con 1,3-diisopropilcarbodiimida (4,44 g, 5,44 ml, 35,52 mmol) y con 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado (5,44 g, 35,5 mmol). Se agita la mezcla reaccionante enfriando con hielo durante 5 min y después se añade N-bencilmetilamina (3,87 g, 4,12 ml, 32,0 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 d. Para la purificación se concentra la mezcla con vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía flash con ciclohexano/acetato de etilo (1:1). Rendimiento = 7,31 g (66%).

45

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,61 (4 H, m); 1,68 (4 H, m); 2,35 (3 H, m); 3,85 (6 H, s); 7,28 (10 H, ancha, m).

Paso 7: bencil-metil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-ilmetil)-amina

5 Se disuelve el compuesto del paso 6 (1,20 g, 3,28 mmol) en tetrahidrofurano abs. (160 ml), en atmósfera de argón se añade $LiAlH_4$ (0,25 g, 6,59 mmol) y se agita en ebullición a reflujo durante 5 h. Después se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Enfriando con hielo se hidroliza la mezcla con THF (20 ml) y H_2O (20 ml) y después se agita durante 30 min. Se filtra la mezcla con una frita a través de tierra de diatomeas, se lava con THF y diclorometano (50 ml) y se concentra en vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash con ciclohexano/acetato de etilo (1:1). Rendimiento = 0,50 g (43%).

10 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,35 (2 H, m); 1,38 (2 H, m); 1,72 (5 H, m); 2,20 (2 H, d); 2,48 (2 H, m); 3,22 (2 H, s); 3,84 (4 H, m); 7,25 (8 H, m), 7,44 (2 H d).

Paso 8: 4-[(bencil-metil-amino)metil]-4-fenilciclohexanona

15 Se trata el compuesto del paso 7 (3,40 g, 9,67 mmol) con ácido sulfúrico al 5% (300 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 48 h. Para la purificación se trata la mezcla reaccionante con éter (100 ml), se separan las fases y se extrae la fase acuosa con éter (2 x 100 ml). Después se basifica la fase acuosa con NaOH 5N y se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra en vacío hasta sequedad. Rendimiento = 2,74 g (92%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,79 (3 H, s); 2,07 (2 H, m); 2,16 (5 H, m); 2,22 (1 H, m); 3,26 (2 H, s); 7,22 (6 H, m); 7,37 (2 H, t), 7,55 (2 H, d).

Paso 9: 4-[(bencil-metil-amino)metil]-1-metilamino-4-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

20 A una solución enfriada a 0°C de ácido clorhídrico 4N (2,33 ml) y metanol (1,40 ml) se añade una solución acuosa de metilamina del 40% (5,40 ml, 42,7 mmol) y del compuesto del paso 8 (2,74 g, 8,91 mmol), disuelto en metanol (10 ml). Después se trata la mezcla reaccionante con cianuro potásico (1,40 g, 21,1 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 d. Para la purificación se trata la mezcla con agua (30 ml) y se extrae con éter (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. Rendimiento = 2,69 g (90%).

25 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,11 (2 H, m); 1,68 (1 H, m); 1,72 (2 H, m); 1,78 (1 H, m); 1,86 (2 H, s); 1,92 (2 H, m); 2,22 (2 H, d). 2,28 (1 H, m); 2,38 (2 H, m); 2,67 (1 H, m); 3,17 (1 H, m); 3,29 (2 H, m); 7,25 (10 H, m).

Paso 10: {4-[(bencil-metil-amino)metil]-1,4-difenilciclohexil}-metil-amina

30 En atmósfera de argón se deposita fenil-litio (12,9 ml, 23,2 mmol, 1,8M en dibutil éter) en un matraz y se trata por goteo con el compuesto del paso 9 (2,69 g, 7,74 mmol) en THF (15 ml de) y se agita la solución reaccionante a reflujo durante 1 h. Enfriando con un baño de hielo se hidroliza la mezcla reaccionante con una disolución saturada de NH_4Cl (27 ml) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con éter (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío hasta sequedad. Se separa el residuo en un Chromatotron con diclorometano \rightarrow diclorometano/metanol (9:1) \rightarrow metanol. Se aíslan 1,20 g de la cetona. Se obtiene el producto deseado como mezcla de diastereómeros y como tal se emplea para la reacción siguiente. Rendimiento = 0,360 g (12%).

35 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,75 (1 H, m); 1,79 (3 H, s); 1,92 (1 H, m); 2,02 (3 H, m); 2,17 (6 H, m); 2,46 (1 H, m); 2,61 (2 H, m); 7,25 (13 H, m); 7,54 (2 H, m).

Paso 11: [4-[(bencil-metil-amino)metil]-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina

40 Se trata una solución del compuesto del paso 10 (mezcla de diastereómeros) (0,350 g, 0,878 mmol) y formalina (1,23 ml, solución acuosa del 37%) en acetonitrilo (15 ml) en porciones con cianoborohidruro sódico (0,250 g, 3,86 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Después se añade ácido acético conc. hasta neutralizar la mezcla reaccionante y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Para la purificación se elimina el disolvente en vacío, se recoge el residuo en NaOH 2N (40 ml) y después se extrae con éter (3 x 40 ml). Se seca la solución orgánica con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo restante en el Chromatotron con ciclohexano/acetato de etilo 1:1. No se consigue separar los diastereómeros. Rendimiento = 70 mg (19%).

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,60 (4 H, m); 1,72 (3 H, s); 1,82 (6 H, s); 2,14 (2 H, m); 2,49 (4 H, s); 3,19 (2 H, s); 6,93 (2 H, m); 7,21 (5 H, m); 7,40 (8 H, m).

Ejemplo 153

[4-[[4-(bencilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]metilamino]-1,4-difenilciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)

- 5 En un matraz cerrado se agitan a 70°C durante 5 h el compuesto del ejemplo 146, paso 1 (100 mg, 0,236 mmol), bencilamina (55 μ l, 0,5 mmol) y diisopropiletilamina (50 μ l, 0,3 mmol), disueltos en THF abs. (2,0 ml). Después se elimina el disolvente en vacío, se disuelve el residuo restante en diclorometano, se lava con una disolución saturada de NaHCO₃, se seca con Na₂SO₄ y se purifica por cromatografía flash con acetato de etilo/MeOH (4:1→1:1). El producto todavía contiene bencilamina, que se elimina a 90°C en vacío.
- 10 Rendimiento = 82 mg (70%), aceite.

RMN- H^1 (CDCl₃) δ = 1,77 (4 H, m); 2,02 (6 H, s); 2,37 (2 H, m); 2,97 (2 H, ancha); 3,28 (3 H, s); 4,38 (2 H, s); 6,01 (1 H, s); 7,12 - 7,40 (15 H, m); 8,00 (1 H, s).

Con arreglo al método descrito en el ejemplo 153, pero con la excepción de que se emplean las aminas indicadas en la tabla 1-10, se obtienen los compuestos siguientes:

15

Tabla 1-10

Ej. nº	Amina	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
154	ciclohexilamina	dimetil-[4-[metil-(4-piperidin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]-1,4-difenilciclohexil]-amina (diastereómero polar)	71 (471)
155	n-butilamina	[4-[[4-butilamino-[1,3,5]triazin-2-il]metilamino]-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)	68 (459)
156	anilina	[4-[[4-anilin-[1,3,5]triazin-2-il]metilamino]-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)	59 (479)
157	Isopropilmetilamina	[4-[[4-(isopropilmetil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]metilamino]-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)	75 (459)
158	t-butilamina	[4-[[4-(tert-butilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]metil-amino]-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)	64 (459)

Ejemplo 163

[4-[(butil-metil-amino)metil]-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)

Paso 1: butil-metil-amida de ácido 8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxílico

- 20 Se disuelve el compuesto del ejemplo 149, paso 5 (6,50 g, 24,8 mmol), en diclorometano (200 ml) y se trata a 0°C con diisopropilcarbodiimida (3,60 g, 4,41 ml, 28,8 mmol) y con 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado (4,41 g, 28,8 mmol). Enfriando con hielo se agita la mezcla reaccionante durante 5 min y después se añade N-metilbutilamina (2,34 g, 3,08 ml, 26,0 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 d. Para la purificación se concentra la mezcla en vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía flash con ciclohexano/acetato de etilo (2:1). Rendimiento = 3,50 g (43%).

- 25 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 0,95 (6 H, m); 1,39 (2 H, s); 1,80 (2 H, m); 1,85 (6 H, m); 2,24 (2 H, m); 2,51 (1 H, m); 3,10 (1 H, ancha m); 3,84 (4 H, s); 7,23 (3 H, m); 7,34 (2 H, m).

Paso 2: butil-metil-(8-fenil-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-ilmetil)-amina

- 30 Se disuelve el compuesto del paso 1 (3,50 g, 10,6 mmol) en tetrahydrofurano abs. (400 ml), en atmósfera de argón se añade LiAlH₄ (0,66 g, 17,5 mmol) y se agita a reflujo durante 5 h. Después se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Enfriando con hielo se hidroliza la mezcla con THF (20 ml) y H₂O (20 ml) y después se agita durante 30 min. Se filtra la mezcla con una frita a través de tierra de diatomeas, se lava con THF y diclorometano (50 ml) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash con ciclohexano/acetato de etilo (9:1→1:1). Rendimiento = 2,50 g (76%).

- 35 RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 0,77 (3 H, t); 1,19 (6 H, m); 1,52 (2 H, m); 1,77 (2 H, m); 1,83 (3 H, s); 2,05 (2 H, m); 2,18 (2 H, m); 2,31 (2 H, s); 3,84 (4 H, ancha m); 7,19 (1 H, m); 7,33 (4 H, m).

Paso 3: 4-[(butil-metil-amino)metil]-4-fenilciclohexanona

Se trata el compuesto del paso 2 (2,50 g, 7,8 mmol) con ácido sulfúrico al 5% (300 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 48 h. Para la purificación se trata la mezcla reaccionante con éter (100 ml), se separan las fases y se extrae la fase acuosa con éter (2 x 100 ml). Después se basifica la fase acuosa con NaOH 5N y se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío hasta sequedad. Rendimiento = 1,53 g (73%).

5

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,78 (3 H, t); 1,15 (4 H, ancha, m); 1,87 (3 H, s); 1,93 (2 H, m); 2,13 (6 H, ancha m); 2,45 (4 H, m); 7,25 (1 H, t); 7,37 (2 H, t); 7,49 (2 H, d).

Paso 4: 4-[(butil-metil-amino)metil]-1-metilamino-4-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

A una solución enfriada a 0°C de ácido clorhídrico 4N (1,50 ml) y metanol (0,89 ml) se añade una solución acuosa de metilamina al 40% (3,42 ml, 27 mmol) y el compuesto del paso 3 (1,54 g, 5,60 mmol), disuelto en metanol (5 ml). Después se trata la mezcla reaccionante con cianuro potásico (0,901 g, 13,4 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 d. Para la purificación se trata la mezcla con agua (50 ml) y se extrae con éter (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. Rendimiento = 1,76 g (100%).

10

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,77 (3 H, m); 1,07 (5 H, m); 1,68 (3 H, m); 1,77 (1 H, s); 1,84 (1 H, m); 1,92 (2 H, m); 2,03 (1 H, m); 2,12 (2 H, m); 2,21 (2 H, m); 2,31 (3 H, m); 2,43 (1 H, m); 2,63 (1 H, m); 7,19 (1 H, m); 7,37 (4 H, m).

15

Paso 5: {4-[(butil-metil-amino)metil]-1,4-difenilciclohexil}-metil-amina

En atmósfera de argón se deposita fenil-litio (9,33 ml, 16,8 mmol, 1,8M en dibutil éter) en un matraz, se trata por goteo con el compuesto del paso 4 (1,76 g, 5,61 mmol) en éter (15 ml de) y se agita la solución reaccionante a 50°C durante 1 h. Enfriando con un baño de hielo se hidroliza la mezcla reaccionante con una disolución saturada de NH₄Cl (100 ml) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con éter (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío hasta sequedad. Se separa el residuo en el Chromatotron con diclorometano. Rendimiento = 0,400 g (20%), diastereómero apolar.

20

25

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,71 (3 H, t); 1,05 (5 H, m); 1,59 (3 H, m); 1,76 (6 H, s); 2,01 (6 H, m); 2,40 (2 H, ancha s); 7,19 (2 H, m); 7,34 (6 H, m); 7,47 (2 H, d).

Rendimiento = 0,170 g (9%), diastereómero polar

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,76 (3 H, t); 1,13 (4 H, m); 1,37 (2 H, m); 1,75 (4 H, s); 1,86 (3 H, m); 2,06 (6 H, m); 2,41 (2 H, s); 3,17 (1 H, s); 7,13 (2 H, m); 7,26 (6 H, m); 7,38 (2 H, m).

30

Paso 6: [4-[(butil-metil-amino)metil]-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero apolar)

Se trata una solución del compuesto del paso 6 (diastereómero apolar) (0,400 g, 1,1 mmol) y formalina (1,54 ml, solución acuosa al 37%) en acetonitrilo (20 ml) con cianoborohidruro sódico en porciones (0,313 g, 4,84 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Después se añade ácido acético conc. hasta neutralizar la mezcla reaccionante y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Para la purificación se elimina el disolvente con vacío, se recoge el residuo en NaOH 2N (40 ml) y después se extrae con éter (3 x 40 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo en el Chromatotron con diclorometano → metanol. Rendimiento = 220 mg (53%).

35

RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,70 (3 H, t); 0,99 (4 H, m); 1,42 (2 H, m); 1,58 (2 H, m); 1,75 (3 H, s); 1,86 (6 H, s); 1,95 (2 H, m); 2,16 (4 H, m); 2,32 (2 H, m); 7,18 (1 H, m); 7,38 (9 H, m).

40

Ejemplo 164

[4-[(butil-metil-amino)metil]-1,4-difenilciclohexil]dimetilamina (diastereómero polar)

Se trata una solución del compuesto del ejemplo 163, paso 6 (diastereómero polar) (0,170 g, 0,47 mmol), y formalina (0,66 ml, solución acuosa del 37%) en acetonitrilo (8,2 ml) con cianoborohidruro sódico en porciones (0,134 g, 2,07 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Después se añade ácido acético conc. hasta neutralizar la mezcla reaccionante y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Para la purificación se elimina el disolvente en vacío, se recoge el residuo en NaOH 2N (40 ml) y después se extrae con éter (3 x 40 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo mediante el Chromatotron con diclorometano → metanol. Rendimiento = 75 mg (41%).

45

RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 0,77 (3 H, t); 1,18 (5 H, m); 1,51 (2 H, m); 1,76 (5 H, m); 1,94 (6 H, s); 2,04 (3 H, m); 2,27 (2 H, m); 2,40 (2 H, s); 7,23 (10 H, m).

Ensayo nefelométrico de solubilidad (tampón fosfato, pH 7,4)

5 Con este método se estudia la solubilidad de una sustancia a concentraciones predeterminadas (1 μ M, 3 μ M, 10 μ M, 30 μ M y 100 μ M) en una solución de tampón fosfato 10 mM a pH 7,4. Inicialmente se necesita una solución 10 mM de las sustancias en DMSO, a partir de ella se preparan de nuevo con DMSO 100 soluciones patrón del nivel de concentración recién indicado, la concentración final de DMSO en la mezcla de ensayo se sitúa en el 1% (v/v). Se realiza el ensayo en determinación múltiple. Después de añadir las soluciones patrón en DMSO al tampón, se incuba la mezcla a 37°C durante 2 h y después se realiza la determinación de la absorción a 620 nm. Si la absorción de las muestras sube por encima de la solución de tampón puro/DMSO, esto indica que se ha formado un precipitado. El límite inferior de solubilidad ("lower bound") es la concentración, a la que se ha llegado con la primera formación de precipitado (por ejemplo 3 μ M, cuando la formación de precipitado se detecta a 10 μ M).

Estudio de la eficacia de los compuestos de la invención

15 *Medida de la unión a ORL1*

20 Se estudian los compuestos en un ensayo de fijación de receptor con nociceptina- H^3 /orfanina FQ con membranas de células CHO-ORL1 recombinantes. Se lleva a cabo este sistema de ensayo con arreglo al método descrito por Ardati y col. (Mol. Pharmacol. 51, pp. 816-824, 1997). La concentración de la nociceptina- H^3 /orfanina FQ se sitúa en estos ensayos en 0,5 nM. Los ensayos de fijación se realizan en cada caso con 20 μ g de proteína de membrana por cada 200 μ l de muestra en 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM $MgCl_2$ y 1 mM EDTA. La fijación sobre el receptor ORL1 se determina empleando en cada caso 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), por incubación de la mezcla a t.amb. durante una hora y posterior medición en un aparato contador de centelleo Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la tabla 1 como valor K_i nanomolar o como inhibición en % cuando $c = 1 \mu$ M.

25 *Medida de la unión a μ*

30 Se determina la afinidad por el receptor humano opioide μ con una mezcla homogénea en placas de microvaloración. Para ello se incuban a temperatura ambiente durante 90 minutos series de diluciones del compuesto a verificar en cada caso con una preparación de membrana de receptor (15-40 μ g de proteína por 250 μ l de mezcla incubada) de células CHO-K1, que expresan el receptor opioide μ humano (preparación de membrana de receptor RB-HOM de la empresa NEN, Zaventem, Bélgica) en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo naloxona- $[H^3]$ (NET719, empresa NEN, Zaventem, Bélgica) y de 1 mg de perlas WGA-SPA (perlas SPA con aglutinina de germen de trigo de la empresa Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania) en un volumen total de 250 μ l. Se emplean como tampón de incubación 50 mmol/l de tris-HCl suplementado con un 0,05% en peso de azida sódica y con un 0,06% en peso seroalbúmina bovina. Para determinar la fijación no específica se añaden además 25 μ mol/l de naloxona. Una vez finalizado el período de incubación de noventa minutos, se centrifugan las placas de microvaloración a 1.000 g durante 20 minutos y se mide la radiactividad en un contador de tipo β (Microbeta-Trilux, empresa PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determina la expulsión porcentual del ligando radiactivo de su fijación sobre el receptor opioide μ humano para una concentración de las sustancias ensayadas de 1 μ mol/l y se indica como inhibición porcentual (inhibición en%) de la unión específica. En algunos casos, a partir de la expulsión porcentual de diferentes concentraciones de los compuestos ensayados de fórmula general I se calculan las concentraciones de inhibición IC_{50} , que producen una expulsión o desplazamiento del ligando activo del 50 por ciento. Por cálculo mediante la ecuación de Cheng-Prusoff se obtienen los valores K_i de las sustancias ensayadas. En algunos casos se prescinde de la determinación del valor K_i y solamente se determina la inhibición para una concentración de ensayo de 1 μ M.

Medición de la unión a kappa

50 La determinación se realiza con una mezcla homogénea en placas de microvaloración. Para ello se incuban a temperatura ambiente durante 90 minutos series de diluciones del compuesto a verificar en cada caso con una preparación de membrana receptora (7 μ g de proteína por 250 μ l de mezcla incubada) de células CHO-K1, que expresan al receptor opioide κ humano en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo Cl-977- $[H^3]$ y de 1 mg de perlas WGA-SPA (perlas SPA con aglutinina de germen de trigo de la empresa Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania) en un volumen total de 250 μ l. Se emplean como tampón de incubación 50 mmol/l de Tris-HCl suplementado con un 0,05% en peso de azida sódica y con un 0,06% en peso seroalbúmina bovina. Para determinar la fijación no específica se añaden además 100 μ mol/l de naloxona. Una vez finalizado el período de incubación de noventa minutos se centrifugan las placas de microvaloración a 1.000 g durante 20 minutos y se mide la radiactividad en un contador de tipo β (Microbeta-

ES 2 663 398 T3

Trilux 1450, empresa PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determina la expulsión porcentual del ligando radiactivo de su fijación sobre el receptor opioide κ humano para una concentración de las sustancias ensayadas de 1 $\mu\text{mol/l}$ y se indica como inhibición porcentual (inhibición en%) de la unión específica. En algunos casos, a partir de la expulsión porcentual de diferentes concentraciones de los compuestos ensayados de fórmula general I se calculan las concentraciones de inhibición IC_{50} , que producen una expulsión o desplazamiento del ligando activo del 50 por ciento. Por cálculo mediante la ecuación de Cheng-Prusoff se obtienen los valores K_i de las sustancias ensayadas. Los resultados se recogen en la tabla siguiente:

Ej.	Inhibición% (ORL1) [1 μM]	K_i (ORL1) promedio [μM]	Inhibición% (μ) [1 μM]	K_i (μ) promedio [μM]
1	26	n.d.	46	n.d.
2	9	n.d.	22	n.d.
3	81	n.d.	0	n.d.
4	33	0,94	38	n.d.
5	37	0,635	82	0,0705
6	51	0,18	83	0,049
7	34	0,99	48.	1,16
8	14	n.d.	30	n.d.
9	80	0,01775	49	0,64
10	18	n.d.	34	n.d.
11	87	0,006	59	0,6
12	53	0,365	86	0,0805
13	36	1,31	66	0,155
14	17	n.d.	67	n.d.
15	83	n.d.	98	n.d.
16	18	n.d.	65	n.d.
17	17	1,17	61	0,14
18	95	0,0027	100	0,00125
19	94	0,017	96	0,0475
20	92	0,011	101	0,0011
21	43	0,49	57	0,78333
22	43	n.d.	92	n.d.
23	13	n.d.	15	n.d.
24	82	0,063	97	0,01425
25	60	0,19	91	0,0154
26	76	n.d.	69	n.d.
27	95	0,0049	98	0,00805
28	30	1,01	36	0,895
29	70	0,09	98	0,0015
30	93	0,0016	99,5	0,0022

ES 2 663 398 T3

Ej.	Inhibición% (ORL1) [1µM]	K _i (ORL1) promedio [µM]	Inhibición% (µ) [1 µM]	K _i (µ) promedio [µM]
31	60	0,0955	90	0,022
32	65	0,051	81	0,052
33	9	3,955	42	1,11
34	27	1,89	81	0,215
35	29	0,99333	n.d.	0,41
36	30	n.d.	n.d.	n.d.
37	66	0,1025	n.d.	2,455
38	35	n.d.	29	n.d.
39	73	0,0535	93	0,555
40	84	0,0255	46	0,445
41	19	n.d.	42	4,11
42	28	1,395	101	0,0018
43	35	0,755	58	0,1305
44	68	0,0775	96	0,01335
45	72	0,0485	99	0,00124
46	49	0,72	84	0,188
47	39	1,605	65	0,755
48	22	1,25	48	0,9
49	97	0,00155	93	0,0615
50	58	0,1045	69	0,12
51	91	0,00128	90	0,044
52	87	0,01	93	0,018
53	61	n.d.	18	n.d.
54	36	n.d.	61	n.d.
56	22	n.d.	56	n.d.
57	43	n.d.	80	n.d.
58	52	0,425	71	0,115
59	69	0,175	80	0,034
60	47	0,53	77	0,107
61	56	0,375	84	0,032
62	49	0,0895	85	0,0475
63	60	0,087	91	0,0066

ES 2 663 398 T3

Ej.	Inhibición% (ORL1) [1µM]	K _i (ORL1) promedio [µM]	Inhibición% (µ) [1 µM]	K _i (µ) promedio [µM]
64	83	0,0345	96	0,0053
65	49	0,435	74	0,0925
66	35	4,01	18	10,23
67	31	n.d.	38	5,205
68	15	n.d.	43	n.d.
69	50	0,20667	40	0,65
70	28	n.d.	77	n.d.
71	38	0,36	55	1,19
72	58	0,115	40	1,695
73	45	0,165	84	0,027
74	67	0,057	52	0,66
75	24	2,955	34	0,67
76	55	0,295	83	0,18
77	98	0,00071	100	0,0004
78	39	0,73	67	0,385
79	96	n.d.	95	n.d.
80	91	n.d.	99	n.d.
81	82	n.d.	91	n.d.
82	53	n.d.	78	n.d.
83	47	n.d.	82	n.d.
84	72	n.d.	97	n.d.
85	99	0,00081	n.d.	0,115
86	35	n.d.	n.d.	n.d.
87	53	n.d.	n.d.	n.d.
88	54	n.d.	n.d.	n.d.
89	24	1,075	n.d.	0,325
90	44	0,525	n.d.	1,055
91	98	0,00535	n.d.	0,74
92	97	0,015	n.d.	0,00635
93	84	0,235	n.d.	0,045
94	68	n.d.	83	n.d.
95	32	n.d.	49	n.d.

ES 2 663 398 T3

Ej.	Inhibición% (ORL1) [1µM]	K _i (ORL1) promedio [µM]	Inhibición% (µ) [1 µM]	K _i (µ) promedio [µM]
96	64	0,108	62	0,235
97	18	n.d.	32	n.d.
98	91	n.d.	101	n.d.
99	97,5	0,00054	100	0,0012
100	85	0,21	97	2,4
101	93	0,00245	79	0,063
102	18	n.d.	37	3,73
103	25	n.d.	64	n.d.
104	67	0,033	93	0,01
105	93	0,00065	101	0,0012
106	87	0,02	98	0,435
107	19	1,485	38	1,995
108	53	n.d.	89	n.d.
109	60	n.d.	43	n.d.
110	38	0,62	78	0,155
111	27	1,055	60	0,42
112	47	n.d.	n.d.	n.d.
113	48	n.d.	n.d.	n.d.
114	91	0,01385	n.d.	0,13
115	24	1,165	n.d.	1,66667
116	85	0,021	n.d.	0,014
117	76	0,00013	n.d.	0,00035
118	52	n.d.	n.d.	n.d.
119	89	0,00143	n.d.	0,039
120	36	0,465	n.d.	2,9
121	70	0,23	n.d.	1,425
122	83	0,0074	n.d.	0,17667
123	65	n.d.	n.d.	2,595
124	23	n.d.	n.d.	0,735
125	35	2,05	n.d.	0,255
126	23	n.d.	n.d.	n.d.
127	18	n.d.	28	n.d.

Ej.	Inhibición% (ORL1) [1µM]	K _i (ORL1) promedio [µM]	Inhibición% (µ) [1 µM]	K _i (µ) promedio [µM]
128	15	0,93	46	0,255
129	67	n.d.	33	n.d.
130	88	0,018	62	0,415
131	37	n.d.	22	9,02
132	52	0,19	21	1,58
133	34	n.d.	37	

n.d. = no determinado

Estudio de las propiedades farmacológicas de los compuestos de los ejemplos

Modelo de Chung: dolor mononeuropático después de la ligadura nervios espinales

5 **Animales:** se mantienen ratas macho Sprague Dawley (140-160 g), de un criador comercial (Janvier, Genest St. Isle, Francia), en un ritmo de luz-oscuridad de 12h:12h. Se ofrece a los animales libre acceso al pienso y al agua del grifo. Entre la recepción de los animales y la operación se respeta una pausa de una semana. Después de la operación se observan repetidamente los animales durante un período de 4-5 semanas, respetándose un tiempo de eliminación por lavado por lo menos de una semana.

10 **Descripción del modelo:** se aplica una narcosis de pentobarbital (Narcoren[®], 60 mg/kg i.p., Merial GmbH, Hallbergmoos, Alemania), se exponen los nervios espinales L5, L6 extirpando un pedazo del músculo paravertebral y una parte del proceso espinal izquierdo de la vértebra lumbar L5. Se aíslan cuidadosamente los nervios espinales L5 y L6 y se unen con una ligadura firme (hilo del tipo NC-silk black, USP 5/0, metric 1, Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemania) (Kim y Chung 1992). Después de la ligadura se suturan los músculos y los tejidos adyacentes y se cierra la herida mediante grapas metálicas.

15 Después de un período de recuperación de una semana se introducen los animales en jaulas con piso de alambre para realizar la medición de la alodinia mecánica. En la pata trasera ipsi- y/o contralateral se determina el umbral de extracción mediante un filamento electrónico de Frey (Somedic AB, Malmoe, Suecia). La mediana de cinco estimulaciones genera un punto de datos. Se observan los animales 30 min antes de la aplicación de la solución de sustancia de ensayo o de la solución de vehículo y también en varios puntos temporales después de la aplicación. Los datos se determinan en forma de % del efecto máximo posible (% de MPE) procedentes de ensayos previos con los animales individuales (= 0% del MPE) y de los valores experimentales de un grupo de control independiente Sham (= 100% de MPE). Como alternativa, los umbrales de extracción se representan en gramos.

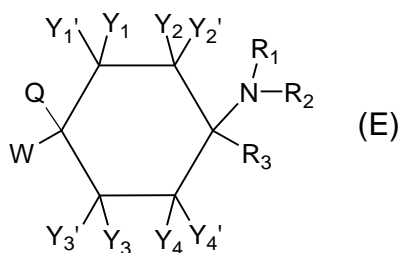
25 **Evaluación estadística:** los valores ED₅₀ y el 95% del margen de confianza se determinan mediante un análisis de regresión semilogarítmico en el momento del efecto máximo. Los datos se analizan mediante un análisis de varianza de mediciones reiteradas así como mediante un análisis "post hoc" con arreglo al método de Bonferroni. El número de animales por grupo es normalmente n = 10.

Referencias: Kim, S.H. y Chung, J.M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, publicado en: Pain 50, 355-363, 1992.

30 Los resultados se recogen en la tabla siguiente (modelo de Chung).

Ej. n°	MPE (%), (dosis en µg/kg, rata, i.v.)
11	25 (100)
51	29 (100)
30	16 (100)

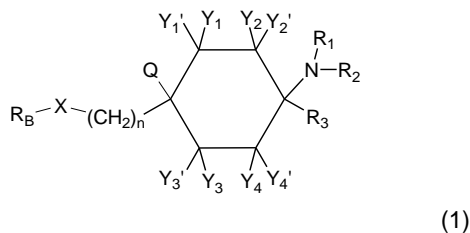
Los compuestos del tipo E, en los que W = -NHMe o -NMe₂ (Ej. 9, 11 y 13) se comparan con los compuestos correspondientes del E, en los que W = -OH (V-1 y V-2):

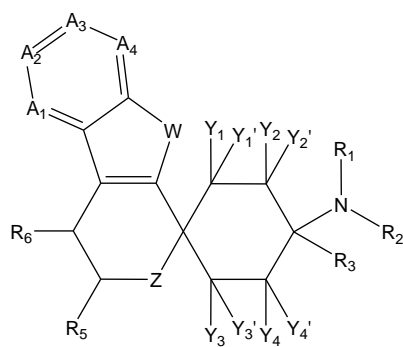


Ej.	W	Q	R ₃	K _i (μ)/ K _i (ORL1)	K _i (κ)/ K _i (ORL1)	K _i (ORL1) medio [μM]	K _i (μ) medio [μM]	K _i (κ) medio [μM]
9	HN			36	65	0,018	0,640	1,170
11	N			100	193	0,006	0,600	1,160
V-1	HO			0,7	0,8	2,92	1,89	2,24
13	N			0,1	2,9	1,310	0,155	3,745
V-2	HO			0,003	1,46	1,000	0,003	1,460


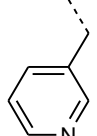
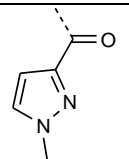
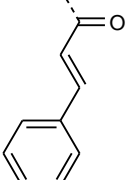
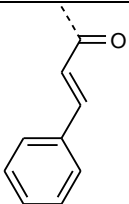
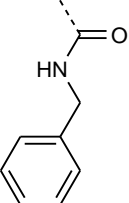
5 Tal como demuestran los datos comparativos anteriores, los compuestos (W = -NHMe o -NMe₂) poseen una selectividad mayor que sustancias estructuralmente similares (W = -OH) con respecto al receptor opioide kappa (definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(kappa)}]$). Además, las sustancias de la invención presentan una proporción favorable de la afinidad ORL1/μ así como una mayor selectividad con respecto al receptor opioide μ (definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(μ)}]$).

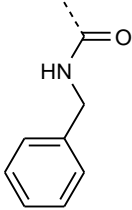
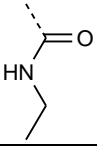
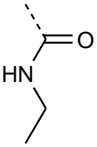
Los compuestos de la invención de tipo 1, en los que n = 0, X = -NMe y Q = fenilo (ej. 27) se comparan con los compuestos del tipo F (de V-3 a V-3), en los que Z = NMe o NCOR, R₅, R₆ = H, W = NH, A₁₋₄ = CH y de R₁ a R₃, de Y₁ a Y₄ y de Y_{1'} a Y_{4'} de la fórmula (1):





(F)

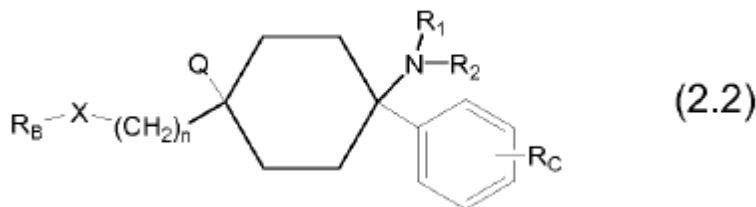
Ej.	R _B	Z	diastereómero	nefelometría (límite inferior) μM
1	Me	ninguno	polar	100
49		ninguno	polar	100
85		ninguno	polar	100
V-3:	ninguno	NMe	polar	3
92		ninguno	polar	100
27		ninguno	polar	100
V-4:	ninguno		polar	12
30		ninguno	polar	100

Ej.	R _B	Z	diastereómero	nefelometría (límite inferior) μM
V-5:	ninguno		apolar	12
31		ninguno	apolar	100
32		ninguno	polar	100

5 Tal como demuestra la comparación anterior, el compuesto de la invención del ejemplo 27 presenta una mejor solubilidad en medios acuosos que los compuestos estructuralmente similares (de V-3 a V-5), la cual puede llevar asociadas en especial ventajas en lo que respecta a las propiedades de resorción y/o de biodisponibilidad.

Reivindicaciones

1. Compuesto de fórmula general (2.2)



donde

- 5 Q representa arilo o heteroarilo;
 R₁ representa -CH₃;
 R₂ representa -H o -CH₃; o
 R₁ y R₂ juntos forman un anillo y representan -(CH₂)₃₋₄;
 X representa NR_A⁻;
 10 R_A representa -H o un grupo alifático(C₁₋₈);
 R_B representa -C=O-alifático(C₁₋₈) o -C=O-alifático(C₁₋₈)-heteroarilo;
 R_C representa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH u -OCH₃, y
 n representa 0,

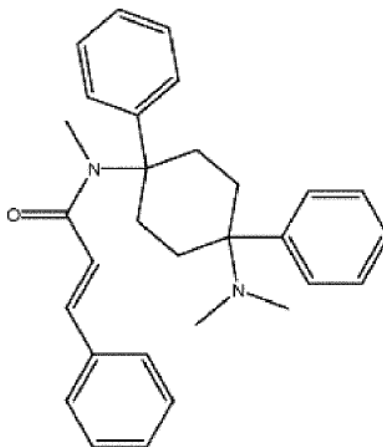
donde

- 15 el alifático, arilo o heteroarilo en cada caso está no sustituido o mono o polisustituido;
 “alifático” es en cada caso un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o más veces;
 “cicloalifático” es en cada caso un grupo hidrocarburo alicíclico, mono- o policíclico, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces, donde el número de átomos de carbono del anillo preferentemente está en el intervalo indicado (es decir, cicloalifático “C₃₋₈” indica preferentemente 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de anillo); pudiendo sustituirse en cada caso uno o más átomos de carbono por un heteroátomo seleccionado de S, N u O;
 en lo referente a “alifático” y “cicloalifático” se entiende por “sustituido una o varias veces” la sustitución única o múltiple de uno o varios átomos de hidrógeno, por ejemplo la sustitución una vez,
 25 dos veces, tres veces o total, por sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)-NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃ y -PO(OR₀)₂, donde R₀ representa -alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₁₂), -arilo, -heteroarilo, -alifático(C₁₋₈)-cicloalifático(C₃₋₁₂), -alifático(C₁₋₈)arilo, -alifático(C₁₋₈)-heteroarilo, -cicloalifático(C₃₋₈)alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₈)arilo o -cicloalifático(C₃₋₈)heteroarilo;
 35 “arilo” significa en cada caso, con independencia, un sistema carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos en este anillo, tales grupos arilo pueden estar eventualmente condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y cada grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces; los sustituyentes del arilo pueden ser iguales o diferentes y pueden ocupar cualquier posición posible del arilo;
 “heteroarilo” significa un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 eslabones que contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, pudiendo los heteroátomos ser iguales o diferentes y seleccionarse entre nitrógeno, oxígeno y azufre, pudiendo estar el heterociclo no sustituido o sustituido una o varias veces; en el caso estar sustituido el heterociclo, los sustituyentes serán iguales o distintos y podrán ocupar cualquier posición posible del heteroarilo; pudiendo formar parte también el heterociclo de un sistema bi- o policíclico;
 45 en lo referente a “arilo” y “heteroarilo” se entiende por “sustituido una o varias veces” la sustitución única o múltiple de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por sustituyentes seleccionados de entre el grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)-N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂; donde los átomos de N eventualmente presentes en el anillo pueden estar en cada caso oxidados, donde R₀ representa -alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₁₂), -arilo, -heteroarilo, -alifático(C₁₋₈)-cicloalifático(C₃₋₁₂), -alifático(C₁₋

arilo, -alifático(C₁₋₈)heteroarilo, -cicloalifático(C₃₋₈)alifático(C₁₋₈), -cicloalifático(C₃₋₈)arilo o -cicloalifático(C₃₋₈)heteroarilo;

en forma de estereoisómeros individuales o de mezcla, de compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente aceptables.

- 5 2. Compuesto según la reivindicación 1, donde
 Q representa -fenilo o -indolilo;
 R₁ significa -CH₃;
 R₂ significa -H o -CH₃; o
 R₁ y R₂ juntos forman un anillo y significan -(CH₂)₃₋₄-;
 10 X significa -NR_A-;
 R_A significa -H o -alquilo(C₁₋₈);
 R_B significa -C(=O)-alquilo(C₁₋₈)-arilo o -C(=O)-alquilo(C₁₋₈)-heteroarilo;
 R_C significa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH u -OCH₃; y
 n es 0;
 15 donde dichos alifático, arilo y heteroarilo están en cada caso sin sustituir o sustituidos una o varias veces.
3. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que comprende (E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)-N-metil-3-fenil-acrilamida



- 20 4. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de grupo consistente en
- (E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)-N-metil-3-fenilacrilamida (Diastereómero apolar)
 - (E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexil)-N-metil-3-fenilacrilamida (Diastereómero polar)
 - N-[4-(dimetilamino)-1,4-difenilciclohexil]-N-metil-2,2-difenilacetamida (Diastereómero polar)
 - (E)-N-[4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenilciclohexil]-N-metil-3-fenilacrilamida (Diastereómero polar)
- 25 y sus sales fisiológicamente compatibles.
5. Medicamento que contiene al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 en forma de un estereoisómero individual o de mezcla de los mismos, de compuesto libre y/o de sus sales fisiológicamente compatibles y opcionalmente aditivos y/o auxiliares adecuados y/u
- 30 opcionalmente otros principios activos.
6. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 4 en forma de un estereoisómero individual o de mezcla de los mismos, de compuesto libre y/o de sus sales fisiológicamente compatibles, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.
7. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 4 en forma de un estereoisómero individual o de mezcla de los mismos, de compuesto libre y/o de sus sales fisiológicamente compatibles y/o solvatos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, estrés y síndromes asociados al estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síntomas de abstinencia, dependencia y/o abuso de alcohol y/o de drogas y/o de
- 35 medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión,
- 40

- 5 tinnitus, prurito, migraña, pérdida de oído, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la ingesta, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico o para la coadministración para el tratamiento junto con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o la antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la dispersión de neurotransmisores y para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas asociadas, para el tratamiento de síntomas de abstinencia y/o para reducir el potencial de adicción a opioides.