

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 694 103**

51) Int. Cl.:

C07D 209/12	(2006.01)	C07C 217/74	(2006.01)	C07C 311/07	(2006.01)
C07D 209/14	(2006.01)	C07C 223/04	(2006.01)		
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 233/41	(2006.01)		
C07C 311/18	(2006.01)	C07C 233/62	(2006.01)		
A61K 31/404	(2006.01)	C07C 233/79	(2006.01)		
A61K 31/137	(2006.01)	C07C 235/54	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)	C07C 237/06	(2006.01)		
C07C 215/14	(2006.01)	C07C 275/24	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2009 E 12003856 (7)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2502907**

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:

18.12.2018

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:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 694 103 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 presentan una afinidad por el receptor opioide μ y el receptor ORL1, a medicamentos que contienen estos compuestos y al uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos.

10 Los derivados de ciclohexano que presentan una afinidad por el receptor opioide μ y el receptor ORL1, se conocen en el estado de la técnica. En este contexto se puede hacer referencia por ejemplo en su totalidad a los documentos WO2002/090317, WO2002/90330, WO2003/008370, WO2003/008371, WO2003/080557, WO2004/043899, WO2004/043900, WO2004/043902, WO2004/043909, WO2004/043949, WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2005/110970, WO2005/110971, WO2005/110973, WO2005/110974, WO2005/110975, WO2005/110976, WO2005/110977, WO2006/018184, WO2006/108565, WO2007/079927, WO2007/079928, 15 WO2007/079930, WO2007/079931, WO2007/124903, WO2008/009415 y WO2008/009416.

Sin embargo, los compuestos conocidos no son satisfactorios desde todos los puntos de vista y existe una necesidad de otros compuestos con propiedades comparables o mejores.

20 Así, los compuestos conocidos en ensayos de unión adecuados en ocasiones muestran una cierta afinidad por el canal iónico hERG, por el canal iónico de calcio de tipo L (puntos de unión de fenilalquilamina, benzotiazepina, dihidropiridina) o por el canal de sodio en el ensayo de BTX (batracotoxina), lo que en cada caso se puede interpretar como un signo de efectos secundarios cardiovasculares. Además, muchos de los compuestos conocidos muestran solo una solubilidad reducida en medios acuosos, lo que puede repercutir negativamente, entre otras cosas, en la 25 biodisponibilidad. Además, la estabilidad química de los compuestos conocidos con frecuencia solo es insuficiente. Así, los compuestos en ocasiones no muestran una suficiente estabilidad a pH, UV u oxidación, lo que puede repercutir negativamente, entre otras cosas, en la estabilidad en almacenamiento y también en la biodisponibilidad oral. Además, los compuestos conocidos presentan en parte un perfil PK/PD (farmacocinética/farmacodinámica) desfavorable, lo que se puede manifestar por ejemplo en una duración de acción demasiado larga.

30 También parece que requiere mejorar la estabilidad metabólica de los compuestos conocidos. Una estabilidad metabólica mejorada puede indicar una mayor biodisponibilidad. También una interacción débil o no existente con moléculas transportadoras que intervienen en la absorción y la excreción de fármacos, se ha de valorar como un indicio de una biodisponibilidad mejorada y en todo caso reducidas interacciones farmacológicas. Además, también las 35 interacciones con las enzimas que intervienen en la degradación y la excreción de fármacos deberían ser lo más reducidas posibles, ya que tales resultados de ensayo también señalan que en todo caso cabe esperar pocas interacciones farmacológicas o ninguna en absoluto.

40 Además, los compuestos conocidos entre otras cosas muestran solo una reducida selectividad con respecto al receptor opioide kappa, que es responsable de efectos secundarios, en particular disforia, sedación, diuresis. Además, los compuestos conocidos muestran en ocasiones una afinidad muy alta por el receptor opioide μ , que parece estar relacionada con otros efectos secundarios, en particular depresión respiratoria, estreñimiento y dependencias.

45 El documento WO 01/87838 desvela antagonistas de receptor de NK-1.

J. Med. Chem. 1996, 9, 911-920; J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 2411-2417; y Tetrahedron 2006, 62, 5536-5548 desvelan en cada caso entre otras cosas ciclohexil-1,4-diaminas con sustitución geminal, en las que los grupos amino están sustituidos sin embargo sin excepción con átomos de hidrógeno.

50 El documento DE 28 39 891 A1 desvela entre otras cosas acetato de 4-(dimetilamino)-1-metil-4-p-tolilciclohexilo.

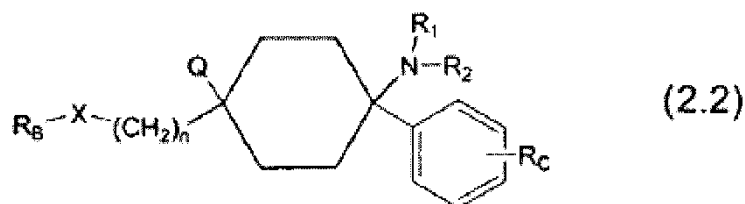
El documento WO 00/25770 desvela inhibidores de canal de potasio carbocíclicos.

55 La invención se basa en el objetivo de poner a disposición compuestos que sean adecuados para fines farmacéuticos y que presenten ventajas con respecto a los compuestos del estado de la técnica.

Este objetivo se resuelve por el objeto de las reivindicaciones.

60 Se encontró sorprendentemente que se pueden preparar derivados de ciclohexano sustituidos que presentan una afinidad por el receptor opioide μ y el receptor ORL1.

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



en la que

5 Q se refiere a -alifático C₁₋₈, -arilo, -alifático C₁₋₈-arilo, -heteroarilo, -C(=O)-heteroarilo o -C(=NH)-heteroarilo;

R₁ se refiere a -CH₃;

R₂ se refiere a -H o -CH₃; o

10

R₁ y R₂ forman conjuntamente un anillo y se refieren a -(CH₂)₃₋₄;

X se refiere a -O- o -NR_A;

15

R_A se refiere a -H o -alifático C₁₋₈;

R_B se refiere a -C(=O)-cicloalifático C₃₋₈-arilo, -C(=O)-cicloalifático C₃₋₈-heteroarilo, -C(=O)NH-alifático C₁₋₈, -S(=O)₁₋₂-alifático C₁₋₈, -S(=O)₁₋₂-arilo, -S(=O)₁₋₂-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-alifático C₁₋₈-arilo, -S(=O)₁₋₂-alifático C₁₋₈-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-cicloalifático C₃₋₈-arilo o -S(=O)₁₋₂-cicloalifático C₃₋₈-heteroarilo; o R_A y R_B forman conjuntamente un anillo y se refieren a -(CH₂)₃₋₄;

20

R_C se refiere a -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH o -OCH₃; y

n se refiere a 0, 1, 2, 3 o 4;

25

en la que

“Alifático” es en cada caso un resto hidrocarburo ramificado o no ramificado, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces;

30

“Cicloalifático” es en cada caso un resto hidrocarburo mono- o multicíclico, alicíclico, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces, cuyo número de átomos de carbono de anillo se encuentra preferentemente en el intervalo indicado (es decir, cicloalifático “C₃₋₈” presenta preferentemente 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de anillo); estando sustituidos dado el caso uno o dos átomos de carbono independientemente entre sí por un heteroátomo S, N u O;

35

en donde con respecto a “alifático” y “cicloalifático” se entiende por “sustituido una o varias veces” la sustitución sencilla o múltiple de uno o varios átomos de hidrógeno, por ejemplo la sustitución sencilla, doble, triple o completa, por sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto 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;

40

en donde R₀ se refiere en cada caso independientemente a -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;

45

“arilo” en cada caso se refiere independientemente a un sistema de anillo carbocíclico con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en este anillo, pudiendo estar condensados los restos arilo dado el caso con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y pudiendo estar presente cada resto arilo no sustituido o sustituido una o varias veces, pudiendo ser los sustituyentes arilo iguales o distintos y pudiendo estar en cualquier posición discrecional y posible del arilo;

50

“heteroarilo”, se refiere a un resto aromático cíclico de 5, 6 o 7 miembros, que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, en donde los heteroátomos son iguales o distintos nitrógeno, oxígeno o azufre, y el heterociclo puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces; pudiendo ser en el caso de la sustitución en el heterociclo los sustituyentes iguales o distintos y pudiendo estar en cualquier posición discrecional y posible del heteroarilo; y

55

pudiendo ser el heterociclo también parte de un sistema bi- o policíclico;

entendiéndose en relación con "arilo" y "heteroarilo" por "sustituido una o varias veces" la sustitución simple o múltiple de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema de anillo por sustituyentes seleccionados del grupo compuesto 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)₁₋₂R₀, -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 o -PO(OR₀)₂; pudiendo estar en cada caso oxidados los átomos de anillo de N dado el caso presentes;

en donde R₀ se refiere en cada caso independientemente a -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 un único estereoisómero o su mezcla, de los compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles.

En el resumen de distintos restos, por ejemplo Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' así como el resumen de restos en sus sustituyentes, tales como por ejemplo -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)NHR₀, un sustituyente, por ejemplo R₀, para dos o varios restos, por ejemplo -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)NHR₀, dentro de una sustancia puede adoptar distintos significados.

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran una buena unión al receptor ORL1 y al receptor opioide μ.

En una forma de realización preferente, los compuestos de acuerdo con la invención presentan una relación de afinidad por ORL1/μ de al menos 0,1. La relación de ORL1/μ se define como 1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(μ)}]. De forma particularmente preferente, la relación de ORL1/μ asciende al menos a 0,2 o al menos a 0,5, más preferentemente al menos a 1,0 o al menos a 2,0, de forma aún más preferente al menos a 3,0 o al menos a 4,0, lo más preferentemente al menos a 5,0 o al menos a 7,5 y en particular al menos a 10 o al menos a 15. En una forma de realización preferente, la relación de ORL1/μ se encuentra en el intervalo de 0,1 a 30, más preferentemente de 0,1 a 25.

En otra forma de realización preferente, los compuestos de acuerdo con la invención presentan una relación de afinidad por ORL1/μ de más de 30, más preferentemente de al menos 50, aún más preferentemente de al menos 100, y lo más preferentemente de al menos 200 y en particular de al menos 300.

Los compuestos de acuerdo con la invención presentan preferentemente un valor de K_i en el receptor opioide μ de como máximo 500 nM, preferentemente como máximo 100 nM, aún más preferentemente 50 nM, lo más preferentemente como máximo 10 nM y en particular como máximo 1,0 nM.

El experto en la materia conoce métodos para la determinación del valor de K_i en el receptor opioide μ. Preferentemente se realiza la determinación tal como se describe en relación con los ejemplos.

Los compuestos de acuerdo con la invención presentan preferentemente un valor de K_i en el receptor de ORL1 de como máximo 500 nM, preferentemente como máximo 100 nM, aún más preferentemente 50 nM, lo más preferentemente como máximo 10 nM y en particular como máximo 1,0 nM.

El experto en la materia conoce métodos para la determinación del valor de K_i en el receptor de ORL1. Preferentemente se realiza la determinación tal como se describe en relación con los ejemplos.

Sorprendentemente se ha mostrado que los compuestos con afinidad por el receptor ORL1 y opioide μ en los que la relación definida por 1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(μ)}] de ORL1 a μ se encuentra en el intervalo de 0,1 a 30, preferentemente de 0,1 a 25, presentan un perfil farmacológico, que en comparación con otros ligandos de receptor opioide presenta claras ventajas:

1. Los compuestos de acuerdo con la invención muestran una eficacia en modelos de dolor agudo, que entre en ocasiones es comparable con opioides de nivel 3 habituales. Al mismo tiempo se caracterizan no obstante por una compatibilidad claramente mejor con respecto a opioides μ clásicos.

2. A diferencia de los opioides de nivel 3 habituales, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una eficacia claramente mayor en modelos de dolor de mono- y polineuropatía, lo que se debe a una sinergia del componente de opioide μ y ORL1.

3. A diferencia de los opioides de nivel 3 habituales, los compuestos de acuerdo con la invención en animales neuropáticos muestran una separación sustancial, preferentemente completa, de efecto antianodínico y antihiperálgico y efecto antinociceptivo.

4. A diferencia de los opioides de nivel 3 habituales, los compuestos de acuerdo con la invención en modelos animales para dolor inflamatorio crónico (entre otros, hiperalgesia inducida por carragenano o CFA, dolor inflamatorio visceral) muestran una clara intensificación de la acción con respecto al dolor agudo.

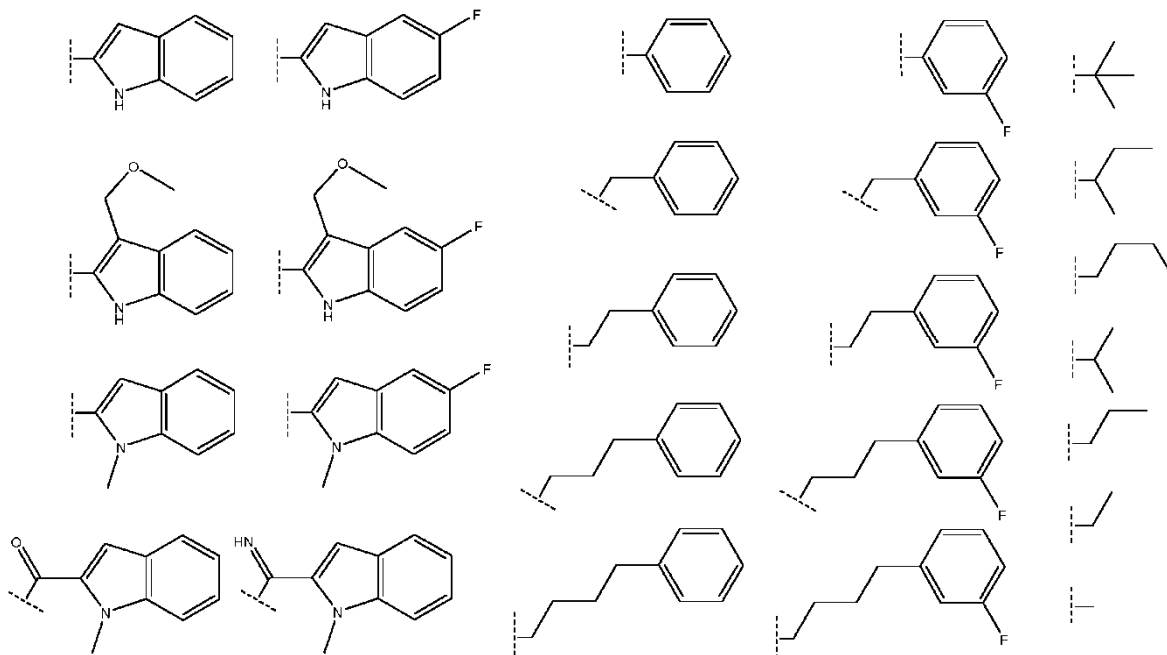
5. A diferencia de los opioides de nivel 3 habituales, los efectos secundarios típicos de opioide μ (entre otros de presión respiratoria, hiperalgesia inducida por opioides, dependencia corporal/desintoxicación, dependencia física/adicción) en los compuestos de acuerdo con la invención en el intervalo de dosis terapéuticamente eficaz están claramente reducidos, o preferentemente no se puede observar.

10 A causa de los efectos secundarios de opioide μ reducidos por un lado y la mayor eficacia en dolor crónico, preferentemente neuropático por otro lado, los agonistas de ORL1/ μ mixtos se caracterizan por tanto por intervalos de seguridad claramente ampliados con respecto a opioides μ puros. A partir de esto resulta una "ventana terapéutica" claramente ampliada en el tratamiento de estados de dolor, preferentemente dolores crónicos, aún más preferentemente dolores neuropáticos.

15 Q se refiere a -alifático C₁₋₈, -arilo, -heteroarilo, -alifático C₁₋₈-arilo, -C(=O)-heteroarilo o -C(=NH)-heteroarilo.

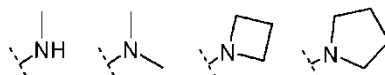
A este respecto, -arilo y -heteroarilo en cada caso pueden estar no sustituidos o sustituidos una o varias veces, preferentemente con sustituyentes, que están seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por
20 -alifático C₁₋₈, -OH, -O-alifático C₁₋₈, -alifático-C₁₋₈-O-alifático C₁₋₈ (por ejemplo -CH₂-O-CH₃), -CF₃, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -heteroarilo, -alifático C₁₋₈-arilo y alifático C₁₋₈-heteroarilo.

En una forma de realización preferente, Q está seleccionado del grupo compuesto por -alquilo C₁₋₃, -fenilo, -bencilo, -pirrolilo, -furilo, -tienilo, -piridilo, -indolilo, -benzofurilo y -benzotienilo, pudiendo estar los mismos en cada caso no
25 sustituidos o sustituidos una o varias veces, preferentemente con sustituyentes, que están seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto 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). De forma particularmente preferente, Q está seleccionado del grupo compuesto por:



30 R₀ se refiere preferentemente en cada caso independientemente a -alifático C₁₋₈, -cicloalifático C₃₋₁₂, -arilo, -heteroarilo, -alifático C₁₋₈-cicloalifático C₃₋₁₂, -alifático C₁₋₈-arilo o -alifático C₁₋₈-heteroarilo. A este respecto -alifático C₁₋₈-cicloalifático C₃₋₁₂, -alifático C₁₋₈-arilo o -alifático C₁₋₈-heteroarilo significan que los restos cicloalifático -C₃₋₁₂, -arilo
35 o -heteroarilo están unidos en cada caso a través de un puente de dos enlaces -alifático C₁₋₈. Son ejemplos preferentes de alifático C₁₋₈-arilo -CH₂-C₆H₅, -CH₂CH₂-C₆H₅, y -CH=CH-C₆H₅.

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



preferentemente, n se refiere a 0, 1, 2 o 3, más preferentemente a 0 o 1, de forma particularmente preferente n = 0.

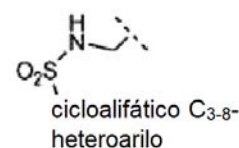
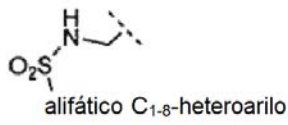
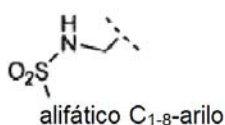
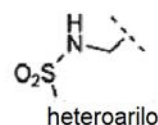
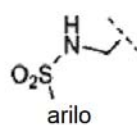
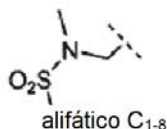
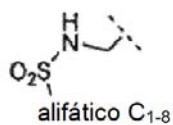
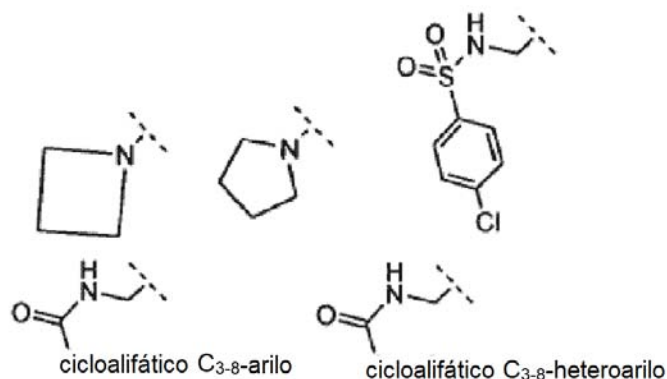
- 5 R_B se refiere a -C(=O)-cicloalifático C_{3-8} -arilo, -C(=O)-cicloalifático C_{3-8} -heteroarilo, -C(=O)NH-alifático C_{1-8} , -S(=O)₁₋₂-alifático C_{1-8} , -S(=O)₁₋₂-arilo, -S(=O)₁₋₂-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-alifático-arilo C_{1-8} , -S(=O)₁₋₂-alifático C_{1-8} -heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-cicloalifático C_{3-8} -arilo o -S(=O)₁₋₂-cicloalifático C_{3-8} -heteroarilo;

X se refiere a -O- o -NR_A-, preferentemente a -NR_A-.

- 10 Si X se refiere a -NR_A-, entonces R_A se refiere a -H o alifático C_{1-8} ; preferentemente -H o -CH₃; o R_A forma junto con R_B un anillo y se refiere a -(CH₂)₃₋₄-;

Preferentemente, el grupo "R_B-X-(CH₂)_n-" se refiere a

15



En una forma de realización preferente de los compuestos de acuerdo con la invención, R_A = R_B. En otra forma de realización preferente de los compuestos de acuerdo con la invención, R_A ≠ R_B.

20

Con el fin de la descripción, los restos hidrocarburo se clasifican en restos hidrocarburo alifáticos por un lado y restos hidrocarburo aromáticos por otro lado.

- 25 A su vez, los restos hidrocarburo alifáticos se clasifican en restos hidrocarburo alifáticos no cíclicos por un lado (= "alifático") y restos hidrocarburo alifáticos cíclicos, es decir, restos hidrocarburo alicíclicos, por otro lado (= "cicloalifático"). Los cicloalifáticos pueden ser monocíclicos o multicíclicos. Los restos hidrocarburo alicíclicos ("cicloalifático") comprenden tanto carbociclos alifáticos puros como heterociclos alifáticos, es decir, a menos que se especifique de forma expresa, "cicloalifático" comprende carbociclos alifáticos puros (por ejemplo ciclohexilo), heterociclos alifáticos puros (por ejemplo piperidilo o piperazilo) así como sistemas no aromáticos, multicíclicos, dado el caso mixtos (por ejemplo decalinilo, decahidroquinolinilo).
- 30

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

La asignación de sistemas multicíclicos al menos en parte aromáticos se rige preferentemente por si al menos un anillo aromático del sistema multicíclico presenta al menos un heteroátomo (habitualmente N, O o S) en el anillo. Si está presente al menos un heteroátomo de este tipo en este anillo, se trata preferentemente de un "heteroarilo" (incluso cuando dado el caso como ciclo presente adicionalmente del sistema multicíclico está presente otro anillo carbocíclico aromático no aromático con o sin heteroátomo); si en ninguno de los dado el caso varios anillos aromáticos del sistema multicíclico está presente un heteroátomo de este tipo, se trata preferentemente de "arilo" (incluso cuando en un ciclo no aromático presente dado el caso adicionalmente del sistema multicíclico está presente un heteroátomo de anillo).

Dentro de los sustituyentes cíclicos se aplica por consiguiente preferentemente la siguiente prioridad en la asignación: heteroarilo > arilo > cicloalifático.

Con el fin de la descripción no se diferencian terminológicamente los restos hidrocarburo de un enlace y varios enlaces, por ejemplo de dos enlaces, es decir "alifático C₁₋₃" comprende, en función del contexto, por ejemplo -alquilo C₁₋₃, -alqueno C₁₋₃ y -alquino C₁₋₃, así como por ejemplo -alqueno C₁₋₃, -alqueno C₁₋₃ y -alqueno C₁₋₃.

Preferentemente, alifático en cada caso es un resto hidrocarburo alifático ramificado o no ramificado, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces. En la medida en la que alifático está sustituido una o varias veces, los sustituyentes están seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto 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, -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, -PO(OR₀)₂. Así, "alifático" comprende restos hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados, que pueden estar ramificados o ser de cadena lineal, es decir alcanilos, alquenos y alquinos. A este respecto, los alquenos presentan al menos un doble enlace C=C y los alquinos al menos un triple enlace C≡C. Los alifáticos de un enlace no sustituidos preferentes comprenden -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂-CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂-CH₂CH₃ y -CH₂CH₂-CH₂CH₂CH₂CH₃; pero también -CH=CH₂, -C≡CH, -CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH₂C≡CH, -C≡CCH₃ y -CH=CHCH=CH₂. Los alifáticos de dos enlaces no sustituidos preferentes comprenden -CH₂, -CH₂CH₂, -CH₂CH(CH₃), -CH(CH₃)-CH₂, -CH₂CH₂CH₂, -CH(CH₃)CH₂CH₂, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂ y -CH₂CH₂-CH₂CH₂CH₂; pero también -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂C≡C- y -C≡C-CH₂-. Los alifáticos de un enlace sustituidos preferentes comprenden -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CHOHCH₃, -CH₂OCH₃ y CH₂CH₂OCH₃. Los alifáticos de dos enlaces sustituidos preferentes comprenden -CF₂-, -CF₂CF₂-, -CH₂CHOH-, -CHOHCH₂- y -CH₂CHOHCH₂-. Se prefieren en particular metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

Preferentemente, cicloalifático en cada caso es un resto hidrocarburo mono- o multicíclico, alifático (es decir, no aromático), saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces. El número de átomos de carbono de anillo se encuentran preferentemente en el intervalo indicado (es decir, un cicloalifático "C₃₋₈" presenta preferentemente 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de anillo). Con el fin de la descripción, "cicloalifático C₃₋₈" es preferentemente un hidrocarburo cíclico con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de anillo, saturado o insaturado, pero no aromático, estando sustituidos dado el caso uno o dos átomos de carbono independientemente entre sí por un heteroátomo S, N u O. En la medida en la que cicloalquilo está sustituido una o varias veces, los sustituyentes están seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto 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, -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, -PO(OR₀)₂. Ventajosamente, cicloalifático C₃₋₈ está seleccionado del grupo compuesto por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también tetrahidropirano, dioxano, dioxolano, morfolino, piperidino, piperazino, pirazolinilo y pirrolidino.

Preferentemente en relación con "alifático" o "cicloalifático" por "sustituido una o varias veces" se entiende la sustitución sencilla o múltiple, por ejemplo sustitución sencilla, doble, triple o cuádruple, 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. Se prefieren compuestos en los que "alifático sustituido" o "cicloalifático sustituido" representa alifático o cicloalifático sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Son sustituyentes particularmente preferentes -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ y -C(=O)OH.

Por restos sustituidos varias veces cabe entender aquellos restos que están sustituidos en distintos o en los mismos átomos varias veces, por ejemplo dos o tres veces, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C, tal como en el caso de -CF₃ o -CH₂CF₃, o en puntos distintos, tal como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple se puede realizar con el mismo o con distintos sustituyentes. Dado el caso, un sustituyente también puede a su vez estar sustituido; así comprende -O-alifático entre otros también -OCH₂CH₂O-CH₂CH₂-OH. Se prefiere que alifático o cicloalifático estén sustituidos con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Es muy particularmente preferente que alifático o cicloalifático estén sustituidos con -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅.

Preferentemente, arilo se refiere en cada caso independientemente a un sistema de anillo carbocíclico con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en este anillo, pudiendo estar condensados los restos arilo dado el caso

con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y pudiendo estar presente cada resto arilo no sustituido o sustituido una o varias veces, pudiendo ser los sustituyentes arilo iguales o distintos y pudiendo estar en cualquier posición discrecional y posible del arilo. Son arilos preferentes fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluoranteno, fluoreno, indano y tetralino. Son particularmente preferentes fenilo y naftilo. En la medida en la que arilo esté sustituido una o varias veces, los sustituyentes arilo pueden ser iguales o distintos y estar en cualquier posición discrecional y posible del arilo, y están seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto 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, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Son arilos sustituidos preferentes 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo y 3,4-dimetil-fenilo.

Preferentemente heteroarilo se refiere a un resto aromático cíclico de 5, 6 o 7 miembros, que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, en donde los heteroátomos son iguales o distintos nitrógeno, oxígeno o azufre, y el heterociclo puede estar no sustituido o sustituido una o varias veces; pudiendo ser en el caso de la sustitución en el heterociclo los sustituyentes iguales o distintos y pudiendo estar en cualquier posición discrecional y posible del heteroarilo; y pudiendo ser el heterociclo también parte de un sistema bi- o policíclico. Preferentemente, "heteroarilo" está seleccionado del grupo compuesto por pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizínico, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazínico, fenotiazínico u oxadiazolilo, pudiendo realizarse la unión a través de cualquier miembro de anillo discrecional y posible del resto heteroarilo. En la medida en la que heteroarilo esté sustituido una o varias veces, los sustituyentes heteroarilo pueden ser iguales o distintos y estar en cualquier posición discrecional y posible del heteroarilo, y están seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto 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, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂.

En relación con "arilo" o "heteroarilo" se entiende por "sustituido una o varias veces" la sustitución sencilla o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quádruple, de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema de anillo.

De forma particularmente preferente, los sustituyentes de arilo y heteroarilo están seleccionados en cada caso independientemente entre sí de -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. Son sustituyentes preferentes -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. Se prefieren compuestos en los que "arilo sustituido" o "heteroarilo sustituido" significan arilo o heteroarilo sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Son sustituyentes particularmente preferentes -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ y -C(=O)OH.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes en forma de un único estereoisómero o su mezcla, los compuestos libres y/o sus sales fisiológicamente compatibles y/o solvatos.

Los compuestos de acuerdo con la invención en función del patrón de sustitución pueden ser quirales o aquirales.

En el caso de los compuestos de acuerdo con la invención en función de la sustitución con respecto al anillo de ciclohexano se puede tratar de isómeros en los que el patrón de sustitución en posición 1,4 (posición 1: >C(NR₁R)₃; posición 4: >CQ((CH₂)_nXR_B) también se puede denominar con sin/anti. Los "isómeros sin/anti" son un subgrupo de los estereoisómeros (isómeros configuracionales).

En una forma de realización preferente, el exceso de diastereómeros del isómero sin asciende al menos al 50 % de ed, preferentemente al menos al 75 % de ed, aún más preferentemente al menos al 90 % de ed, lo más preferentemente al menos al 95 % de ed y en particular al menos al 99 % de ed. En otra forma de realización preferente, el exceso diastereomérico del isómero anti asciende al menos al 50 % de ed, preferentemente al menos al 75 % de ed, aún más preferentemente al menos al 90 % de ed, lo más preferentemente al menos al 95 % de ed y en particular al menos al 99 % de ed.

El experto en la materia conoce métodos adecuados para la separación de los isómeros (diastereómeros). Como ejemplos se pueden mencionar cromatografía en columna, HPLC preparativa y procedimientos de cristalización.

Si los compuestos de acuerdo con la invención son quirales, entonces están presentes preferentemente como racemato o en forma enriquecida de un enantiómero. En una forma de realización preferente, el exceso enantiomérico

(ee) del enantiómero S asciende al menos al 50 % de ee, más preferentemente al menos al 75 % de ee, aún más preferentemente al menos al 90 % de ee, lo más preferentemente al menos al 95 % de ee y en particular al menos al 99 % de ee. En otra forma de realización preferente, el exceso enantiomérico (ee) del enantiómero R asciende al menos al 50 % de ee, más preferentemente al menos al 75 % de ee, aún más preferentemente al menos al 90 % de ee, lo más preferentemente al menos al 95 % de ee y en particular al menos al 99 % de ee.

El experto en la materia conoce métodos adecuados para la separación de los enantiómeros. Como ejemplos se pueden mencionar HPLC preparativa en fases estacionarias quirales y la conversión en intermedios diastereoméricos. La conversión en intermedios diastereoméricos se puede realizar por ejemplo como formación de sal con ayuda de ácidos quirales enantioméricamente puros. Después de la separación de los diastereómeros formados de este modo se puede convertir la sal entonces de nuevo en la base libre o en otra sal.

A menos que se especifique expresamente, cualquier referencia a los compuestos de acuerdo con la invención comprende todos los isómeros (por ejemplo, estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros) en una relación discrecional de mezcla.

A menos que se especifique expresamente, cualquier referencia a los compuestos de acuerdo con la invención comprenden los compuestos libres (es decir, las formas que no están presentes como sal) y todas las sales fisiológicamente compatibles.

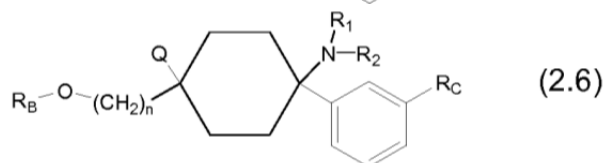
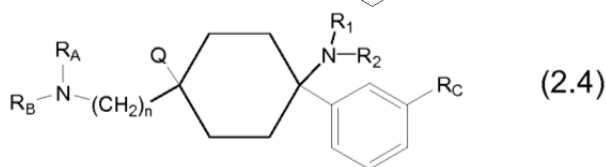
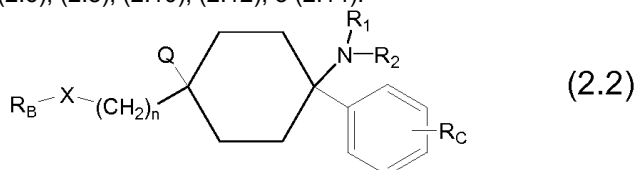
Con el fin de la descripción, las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de acuerdo con la invención están presentes como sales con aniones o ácidos del respectivo compuesto con ácidos inorgánicos u orgánicos, que son fisiológicamente compatibles, en particular en el caso de la aplicación en el ser humano y/o en mamíferos.

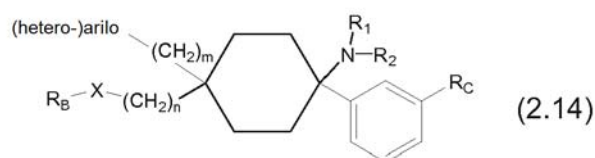
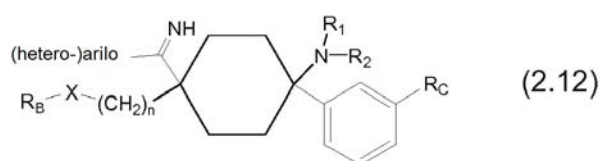
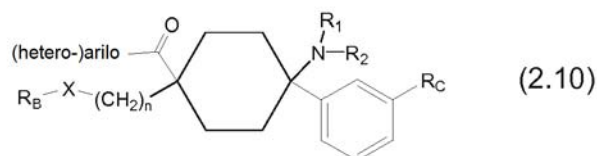
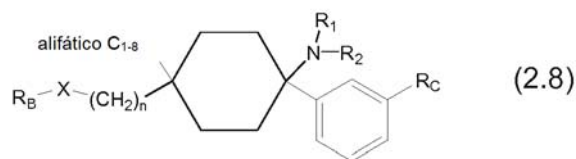
Son ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de determinados ácidos sales del: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido sacárico, ácido monometilsebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetil-benzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. Son particularmente preferentes el clorhidrato, el citrato y el hemicitrato.

Son sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases las sales del respectivo compuesto, como anión con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente compatibles, en particular en el caso de la aplicación en el ser humano y/o en mamíferos. Son particularmente preferentes las sales de los metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también las sales de amonio, pero en particular las sales de (mono) o (di) sodio, (mono) o (di) potasio, magnesio o calcio.

A continuación se explican en cada caso formas de realización preferentes de los compuestos de acuerdo con la invención. A menos que se especifique de forma expresa se aplican todas las definiciones que en cada caso se han explicado anteriormente de los sustituyentes (es decir, por ejemplo, de R_0 a R_4 , Y_1 a Y_4' , Q etc.) y sus respectivas formas de realización preferentes correspondientemente y por tanto no se repiten.

Las formas de realización particularmente preferentes de los compuestos de acuerdo con la invención tienen la fórmula general (2.2), (2.4), (2.6), (2.8), (2.10), (2.12), o (2.14):





en la que

5

R_C se refiere a -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH o -OCH₃; y, siempre que estén presentes, (hetero-)arilo se refiere a heteroarilo o arilo; preferentemente -fenilo, -bencilo o -2-indolilo; en cada caso no sustituido o sustituido una o varias veces, estando seleccionados los sustituyentes con preferencia independientemente entre sí del grupo compuesto 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)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 y -NHC(=O)N(R₀)₂; más preferentemente -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CN y -NO₂; y

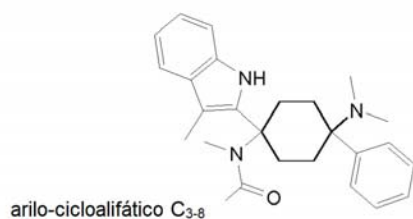
10

15 m se refiere a 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

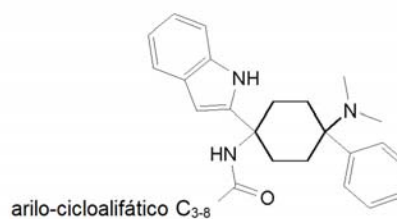
Son representantes preferentes de los compuestos de la fórmula general (2.14) por ejemplo los compuestos E-10 a E-12:



E-11



E-12



20

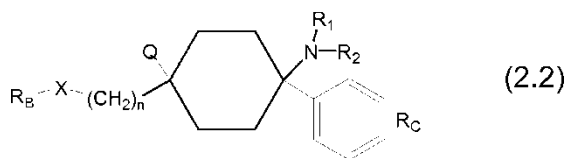
los compuestos de acuerdo con la invención están definidos por sustituyentes, por ejemplo por R₁, R₂ y R₃ (sustituyentes de la 1^a generación), que a su vez dado el caso están sustituidos (sustituyentes de la 2^a generación). En función de la definición, estos sustituyentes de los sustituyentes a su vez de nuevo pueden estar sustituidos (sustituyentes de la 3^a generación). Si por ejemplo Y₁ = -R₀, en la que R₀ = -alifático C₁₋₈ (sustituyente de la 1^a generación), entonces alifático C₁₋₈ a su vez puede estar sustituido, por ejemplo con -OR₀, en la que R₀ = -arilo (sustituyente de la 2^a generación). A partir de esto resulta el grupo funcional -alifático-C₁₋₈-Oarilo. -arilo entonces a su vez puede estar sustituido de nuevo, por ejemplo con -Cl (sustituyente de la 3^a generación). Entonces a partir de esto resulta en total el grupo funcional -alifático-C₁₋₈-Oarilo-Cl.

10 En una forma de realización preferente, los sustituyentes de la 3^a generación sin embargo pueden no estar sustituidos de nuevo, es decir entonces no existe ningún sustituyente de la 4^a generación.

15 En una forma de realización preferente, los sustituyentes de la 2^a generación pueden no estar sustituidos de nuevo, es decir entonces ya no existen sustituyentes de la 3^a generación. En otras palabras, en esta forma de realización, los grupos funcionales para R₀ a Y₄' respectivamente pueden estar sustituidos en cada caso, los respectivos sustituyentes entonces a su vez sin embargo pueden no estar sustituidos de nuevo.

20 En otra forma de realización preferente, ya los sustituyentes de la 1^a generación pueden no estar sustituidos de nuevo, es decir entonces no existen ni sustituyentes de la 2^a ni sustituyentes de la 3^a generación. En otras palabras, en esta forma de realización los grupos funcionales para R₀ a Y₄' en cada caso pueden estar no sustituidos.

Son formas de realización particularmente preferentes de acuerdo con la invención de los compuestos de la fórmula general (1) los compuestos de la fórmula general (2.2)



25

en la que

30 Q se refiere a -alifático C₁₋₈ (preferentemente -alquilo C₁₋₈), -arilo (preferentemente -fenilo), -alifático C₁₋₈-arilo (preferentemente -alquilo-C₁₋₈-fenilo), -heteroarilo (preferentemente -indolilo), -C(=O)-heteroarilo

(preferentemente -C(=O)-indolilo) o -C(=NH)-heteroarilo (preferentemente -C(=NH)-indolilo);

35 R₁ se refiere a -CH₃;

R₂ se refiere a -H o -CH₃; o

R₁ y R₂ forman conjuntamente un anillo y se refieren a -(CH₂)₃₋₄;

40 X se refiere a -O- o -NR_A-;

R_A se refiere a -H o -alifático C₁₋₈ (preferentemente -alquilo C₁₋₈);

45 R_B se refiere a -H, -alifático C₁₋₈ (preferentemente -alquilo C₁₋₈), -alifático C₁₋₈-arilo (preferentemente -alquilo-C₁₋₈-fenilo), -alifático C₁₋₈-heteroarilo (preferentemente -alquilo-C₁₋₈-indolilo), -C(=O)-alifático C₁₋₈ (preferentemente -C(=O)-alquilo C₁₋₈), -C(=O)-alifático C₁₋₈-arilo (preferentemente -C(=O)-bencilo), -C(=O)-alifático C₁₋₈-heteroarilo (preferentemente -C(=O)-alquilo C₁₋₈-indolilo), -C(=O)-cicloalifático C₃₋₈-arilo (preferentemente -C(=O)-ciclopropilo-arilo), -C(=O)-cicloalifático C₃₋₈-heteroarilo (preferentemente -C(=O)-ciclopropil-heteroarilo), -C(=O)NH-alifático C₁₋₈ (preferentemente -C(=O)NH-alquilo C₁₋₈), -S(=O)₁₋₂-alifático C₁₋₈ (preferentemente -S(=O)₂-alquilo C₁₋₈), -S(=O)₁₋₂-arilo (preferentemente -S(=O)₂-fenilo), -S(=O)₁₋₂-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-alifático C₁₋₈-arilo, -S(=O)₁₋₂-alifático C₁₋₈-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-cicloalifático C₃₋₈-arilo (preferentemente -S(=O)₂-ciclopropilo-arilo) o -S(=O)₁₋₂-cicloalifático C₃₋₈-heteroarilo (preferentemente -S(=O)₂-ciclopropil-heteroarilo); o R_A y R_B forman conjuntamente un anillo y se refieren a -(CH₂)₃₋₄-

55 R_C se refiere a -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH o -OCH₃; y

n se refiere a 0, 1, 2, 3 o 4;

estando en cada caso alifático, arilo y heteroarilo no sustituido o sustituido una o varias veces.

60

Se prefieren muy en particular compuestos del grupo:

- 4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)(1-metil-1H-indol-2-il)metanona;
- 4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)(1-metil-1H-indol-2-il)metanona;
- 5 • 4-cloro-N-((-4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil)metil)benceno-sulfonamida 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato;
- N-((1-butyl-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)metil)-4-clorobenceno-sulfonamida 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato;
- amida de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-metanosulfónico (diastereómero polar);
- 10 • 3-bencil-1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-1-metil-urea (diastereómero no polar);
- 3-bencil-1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-1-metil-urea (diastereómero polar);
- 1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-etil-1-metil-urea (diastereómero no polar);
- 1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-etil-1-metil-urea (diastereómero polar);
- 15 • amida de ácido (E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-2-fenil-etenosulfónico (diastereómero no polar);
- amida de ácido (E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-2-fenil-etenosulfónico (diastereómero polar);
- diclorhidrato de dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-amina (diastereómero polar);
- dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-amina;
- 20 • [4-(azetidín-1-il)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar);
- amida de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-metanosulfónico (diastereómero no polar);
- 4-(azetidín-1-il)-1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero no polar);
- 4-(azetidín-1-il)-1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero polar);
- [1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero no polar);
- 25 • [1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar);
- [4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar);
- [4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar);
- [4-(azetidín-1-il)-4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-(3-fluorofenil)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar);
- 30 • [4-(azetidín-1-il)-4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-(3-fluorofenil)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar);
- (1,4-difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-metil-amina (diastereómero polar);
- (1,4-difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-metil-amina (diastereómero no polar);
- (1,4-difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero polar);
- (1,4-difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero no polar); y sus sales fisiológicamente compatibles.
- 35

Los compuestos de acuerdo con la invención actúan por ejemplo sobre el receptor ORL1 relevante en relación con distintas afecciones, de tal forma que son adecuados como principio activo farmacéutico en un medicamento.

- 40 Por tanto, otro objeto de la invención se refiere a medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, así como dado el caso aditivos y/o coadyuvantes adecuados y/o dado el caso otros principios activos.

- Los compuestos de acuerdo con la invención presentan una afinidad comparable por el receptor ORL1 como los compuestos de acuerdo con el documento WO 03/008370. Sin embargo, en comparación con estos compuestos muestran una mayor selectividad con respecto al receptor opioide kappa, que es responsable de efectos secundarios, en particular disforia, sedación, diuresis. Además, los compuestos de acuerdo con la invención con una relación favorable de la afinidad por ORL1/ μ muestran una afinidad equilibrada por el receptor opioide μ , que no es demasiado intensa. Esto es ventajoso ya que el receptor opioide μ se relaciona con efectos secundarios, en particular depresión respiratoria, estreñimiento y dependencias. Por tanto, los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para el desarrollo de medicamentos.
- 45
- 50

- Los medicamentos de acuerdo con la invención contienen aparte de al menos un compuesto de acuerdo con la invención dado el caso aditivos y/o coadyuvantes adecuados, así también materiales de soporte, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes y se pueden administrar como formas farmacéuticas líquidas en forma de soluciones para inyección, gotas o zumos, como formas farmacéuticas semisólidas en forma de granulados, comprimidos, pellas, parches, cápsulas, parches/parches de pulverización o aerosoles. La elección de los coadyuvantes etc. así como las cantidades que se deban ajustar de los mismos dependen de si el medicamento se debe administrar por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o en los ojos. Para la administración oral son adecuadas preparaciones en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, granulados, gotas, zumos y jarabes, para la administración parenteral, tópica e inhalada soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles así como pulverizaciones. Los compuestos de acuerdo con la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, dado el caso con adición de agentes que favorezcan la penetración cutánea, son preparaciones de administración percutánea adecuadas. Las formas de preparación que se pueden aplicar por vía oral o percutánea pueden liberar los compuestos de acuerdo con la invención de forma retardada. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden aplicar también en formas de depósito a largo plazo parenterales tales como por ejemplo
- 55
- 60
- 65

implantes o bombas implantadas. En principio se pueden añadir a los medicamentos de acuerdo con la invención otros principios activos conocidos por el experto en la materia.

5 La cantidad de principio activo que se debe administrar al paciente varía dependiendo del peso del paciente, del tipo de administración, de la indicación y de la gravedad de la afección. Habitualmente se administran de 0,00005 a 50 mg/kg, preferentemente de 0,001 a 0,5 mg/kg de al menos un compuesto de acuerdo con la invención.

10 Para todas las anteriores formas del medicamento de acuerdo con la invención es particularmente preferente que el medicamento aparte de al menos un compuesto de acuerdo con la invención contenga también otro principio activo, en particular un opioide, preferentemente un opioide fuerte, en particular morfina, o un anestésico, preferentemente hexobarbital o halotano.

15 En una forma de realización preferente del medicamento está presente un compuesto de acuerdo con la invención contenido como enantiómero y/o diastereómero puro.

El receptor ORL1 se identificó en particular en acontecimientos de dolor. Correspondientemente, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dolor, en particular de dolor agudo, neuropático o crónico.

20 Otro objeto de la invención se refiere por tanto al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dolor, en particular de dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

25 Otro objeto de la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, de estrés y de síndromes asociados al estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, alteraciones del aprendizaje y de la memoria (como nootrópico), síntomas de abstinencia, uso indebido y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinito, prurito, migraña, hipoacusia, motilidad intestinal insuficiente, absorción de alimentos alterada, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o relajación muscular, anticombulsivo o anestésico o para la
30 coadministración en el tratamiento con un analgésico opiáceo o con un anestésico, para la diuresis o la antinatriuresis, ansiólisis, para la modulación de la actividad de movimiento, para la modulación de la secreción de neurotransmisores y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con esto, para el tratamiento de síntomas de abstinencia y/o para la reducción del potencial de adición de opioides.

35 En uno de los anteriores usos puede ser preferente que un compuesto usado esté presente como enantiómero y/o diastereómero puro, como racemato o como una mezcla no equimolar o equimolar de los diastereómeros y/o enantiómeros.

40 Se desvela un procedimiento para el tratamiento, en particular en una de las indicaciones que se han mencionado anteriormente, de un mamífero no humano o un ser humano, que necesita un tratamiento de dolores, en particular dolores crónicos, mediante administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención o de un medicamento de acuerdo con la invención.

45 Además se describe un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención tal como se expone en la siguiente descripción y en los ejemplos.

En lo sucesivo se refiere/se refieren, a menos que se indique expresamente otra cosa,

50 - $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' a -H;

- R_1 se refiere a -CH₃;

- R_2 se refiere a -H o -CH₃; o

55 - R_1 y R_2 forman conjuntamente un anillo y se refieren a -(CH₂)₃₋₄;

- R_3 se refiere a -fenilo, sustituido una o varias veces con -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH o -OCH₃;

- R_4 se refiere a -H, -R₀ o -C(=O)R₀;

60 - W se refiere a -O-, -S-, -NR₁₁-, -CR₁₂=CR₁₃-, -CR₁₂=N- o -N=CR₁₃-; preferentemente a -O-, -S-, o -NR₁₁-; de forma particularmente preferente a -NR₁₁-;

65 - R_5, R_6, R_{11}, R_{12} a R_{13} independientemente entre sí se refieren a -H, -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)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; o R₅ y R₆ forman conjuntamente un anillo de cinco o seis miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, no sustituido o sustituido una o varias veces, que comprende dado el caso uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre sí de N, S y O;

- 5
- A₁ se refiere a -N= o -CR₇=,
 - A₂ se refiere a -N= o -CR₈=,

10

 - A₃ se refiere a -N= o -CR₉=,
 - A₄ se refiere a -N= o -CR₁₀=;

15

con la condición de que como máximo dos de los restos A₁, A₂, A₃ y A₄, preferentemente 0, 1 o 2 de los restos A₁, A₂, A₃ y A₄, se refieren a -N=;

 - R₇, R₈, R₉ a R₁₀ independientemente entre sí se refieren a -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₄, -SR₁₄, -SO₂R₁₄, -CN, -COOR₁₄, -CONR₁₄, -NR₁₅R₁₆, =O o -R₀; preferentemente se refiere a -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CN o -NO₂;

20

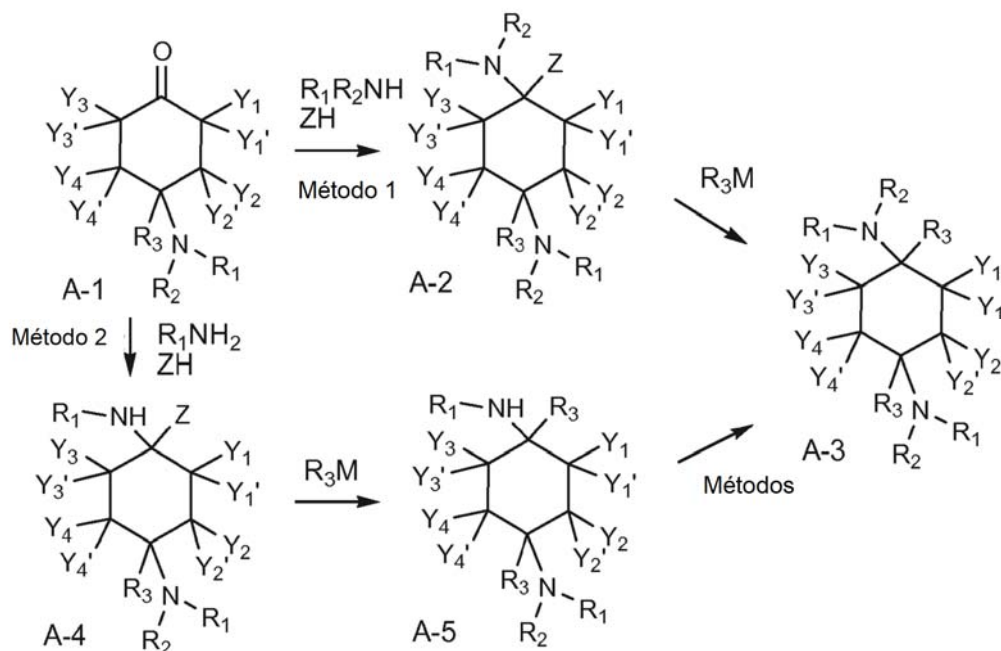
 - R₁₄ se refiere en cada caso independientemente a -H o -R₀;
 - R₁₅ y R₁₆ se refieren independientemente entre sí a -H o -R₀; o R₁₅ y R₁₆ se refieren conjuntamente a -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₄CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆;

25

 - R₀ se refiere a -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.

a) Síntesis de las ciclohexano-1,4-diaminas

30



Método 1:

- 35
- Se pueden preparar estructuras de la fórmula A-2 mediante reacción de cetonas A-1 con aminas y reactantes ácidos Z-H. Son reactantes Z-H adecuados por ejemplo cianuro de hidrógeno, 1,2,3-triazol, benzotriazol o pirazol.

Una vía particularmente preferente hasta dar compuestos de la estructura A-2 es la reacción de cetonas con cianuros de metal y la correspondiente amina en presencia de ácido, preferentemente en un alcohol, a temperaturas de -40 a 60 °C, preferentemente a temperatura ambiente con cianuros de metal alcalino en metanol.

40

Otra vía particularmente preferente hasta dar compuestos de la estructura A-2 es la reacción de cetonas con 1,2,3-triazol y la correspondiente amina en presencia en condiciones de retirada de agua, preferentemente mediante el uso de un separador de agua a temperatura elevada en un disolvente inerte o mediante el uso de tamiz molecular u otro agente desecante. De forma análoga se pueden incorporar estructuras análogas a A-2 con grupos benzotriazol o pirazol en lugar de triazol.

En general se pueden obtener ciclohexano-1,4-diaminas A-3 también mediante la sustitución de grupos salientes Z adecuados en estructuras de la fórmula A-2. Son grupos salientes adecuados preferentemente grupos ciano; grupos 1,2,3-triazol-1-ilo. Son otros grupos salientes adecuados grupos 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo y grupos pirazol-1-ilo (Katritzky *et al.*, Synthesis 1989, 66-69).

Una vía particularmente preferente hasta dar compuestos de la estructura A-3 es la reacción de aminonitrilos A-2 con los correspondientes compuestos organometálicos, preferentemente compuestos de Grignard, preferentemente en éteres, preferentemente a TA. Los compuestos organometálicos están disponibles en el mercado o se pueden preparar según métodos conocidos. Otra vía particularmente preferente hasta dar compuestos de la estructura A-3 es la reacción de aminotriazoles A-2 con los correspondientes compuestos organometálicos, preferentemente compuestos de Grignard, preferentemente en éteres, preferentemente a TA.

Los compuestos organometálicos están disponibles en el mercado o se pueden preparar según métodos conocidos de la bibliografía.

Método 2:

Se pueden preparar estructuras de la fórmula A-4 mediante reacción de cetonas A-1 con aminas primarias y reactantes ácidos Z-H. Son reactantes Z-H adecuados por ejemplo cianuro de hidrógeno, 1,2,3-triazol, benzotriazol o pirazol.

Una vía particularmente preferente hasta dar compuestos de la estructura A-4 es la reacción de cetonas con cianuros de metal y la correspondiente amina en presencia de ácido, preferentemente en un alcohol, a temperaturas de -40 a 60 °C, preferentemente a temperatura ambiente con cianuros de metal alcalino en metanol.

Otra vía particularmente preferente hasta dar compuestos de la estructura A-4 es la reacción de cetonas con 1,2,3-triazol y la correspondiente amina en presencia en condiciones de retirada de agua, preferentemente mediante el uso de un separador de agua a temperatura elevada en un disolvente inerte o mediante el uso de tamiz molecular u otro agente desecante. De forma análoga se pueden incorporar estructuras análogas a A-4 con grupos benzotriazol o pirazol en lugar de triazol.

En general se pueden obtener ciclohexano-1,4-diaminas A-5 también mediante la sustitución de grupos salientes Z adecuados en estructuras de la fórmula A-4. Son grupos salientes adecuados preferentemente grupos ciano; grupos 1,2,3-triazol-1-ilo. Son otros grupos salientes adecuados grupos 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo y grupos pirazol-1-ilo (Katritzky *et al.*, Synthesis 1989, 66-69).

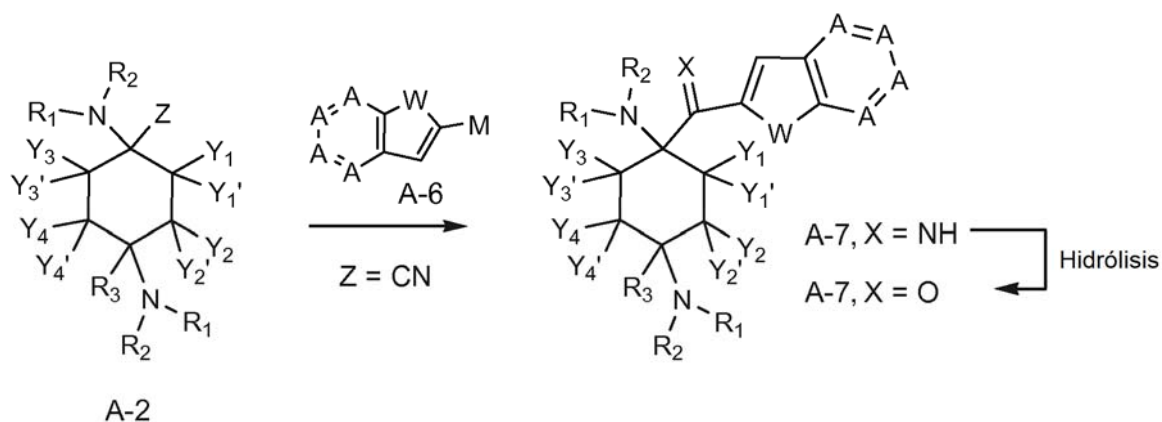
Una vía particularmente preferente hasta dar compuestos de la estructura A-5 es la reacción de aminonitrilos A-4 con los correspondientes compuestos organometálicos, preferentemente compuestos de Grignard, preferentemente en éteres, preferentemente a TA. Los compuestos organometálicos están disponibles en el mercado o se pueden preparar según métodos conocidos. Otra vía particularmente preferente hasta dar compuestos de la estructura A-5 es la reacción de aminotriazoles A-4 con los correspondientes compuestos organometálicos, preferentemente compuestos de Grignard, preferentemente en éteres, preferentemente a TA.

Los compuestos organometálicos están disponibles en el mercado o se pueden preparar según métodos conocidos de la bibliografía.

Se pueden sintetizar ciclohexano-1,4-diaminas del tipo A-3 mediante métodos conocidos por el experto en la materia también a partir de A-5. Una incorporación de sustituyentes (alquilo) se puede realizar entonces en las condiciones de una aminación reductora a través de un componente de aldehído.

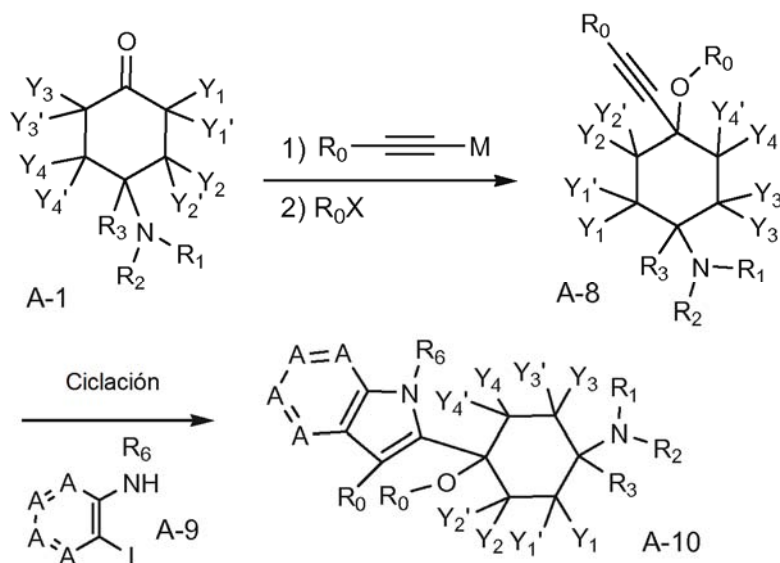
Un método de este tipo conocido por el experto en la materia puede representar la reacción con un aldehído con adición de un agente reductor, por ejemplo borohidruro de sodio.

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



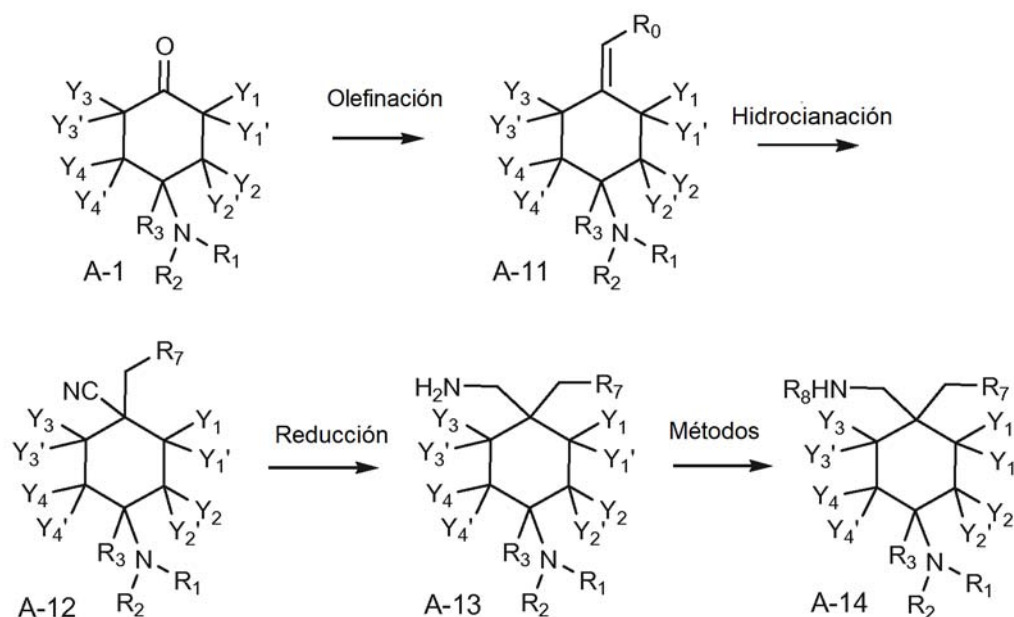
- 5 Se pueden sintetizar (1,4-diaminociclohexil)(heteroaril)metanonas sustituidas de tipo A-7, X=O mediante métodos conocidos por el experto en la materia a partir del educto A-2 que se ha descrito anteriormente, Z = CN. Mediante reacción de heterociclos metalizados del tipo A-6 con el triple enlace de A-2, Z = CN se obtiene el intermedio A-7, X = NH. Una hidrólisis en condiciones ácidas da lugar entonces con escisión de imina A-7, X = O.

10 c) Síntesis de las 4-alkiloxiciclohexan-1-aminas



- 15 Se pueden sintetizar 4-alkiloxiciclohexan-1-aminas sustituidas del tipo A-10 mediante métodos conocidos por el experto en la materia a partir del educto A-1. El alcoholato obtenido mediante la reacción de alquinos metalizados con A-1 se hace reaccionar con los correspondientes electrófilos por ejemplo del tipo R_0X (con X= por ejemplo Br, I, OTos, OTf etc.) hasta dar A-8. La reacción de los carbinolos A-9 hasta dar las 4-alkiloxiciclohexan-1-aminas sustituidas de acuerdo con la invención de tipo A-10 se puede realizar en disolventes orgánicos, por ejemplo tetrahydrofurano, dimetilformamida, benceno, tolueno, xilenos, dimetoxietano o dimetiléter de dietilenglicol, en presencia de una base inorgánica, por ejemplo carbonato de sodio, potasio o cesio o fosfato de potasio, 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-ilidene]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI[®]), dado el caso en presencia de ligandos adicionales, por ejemplo trifenil-, tri-*o*-tolil-, triciclohexilo o tri-*t*-butilfosfina, dado el caso en presencia de catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo cloruro de tetra-*n*-butilamonio, hidróxido de tetra-*n*-butilamonio o yoduro de tetra-*n*-butilamonio y a temperaturas entre 60 °C y
- 20
- 25 180 °C, también de forma asistida con microondas. .

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



- 5 Se pueden sintetizar 4-aminometil-ciclohexil-1-aminas sustituidas del tipo A-14 mediante métodos conocidos por el experto en la materia a partir de los eductos A-1 conocidos. Partiendo de cetonas tales como A-1 se obtiene mediante una olefinación de Wittig con fosforilidas los alquenos A-11 intermedios. Se pueden obtener entonces compuestos de la fórmula A-12 a partir de los correspondientes precursores A-11 en presencia de un complejo de cobalto-(II)-saleno mediante una hidrocianuración (Carreira *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 2006, 4519). Una reacción del grupo nitrilo
- 10 en A-12 con un agente reductor, por ejemplo un hidruro tal como borohidruro de sodio o de litio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, hidruro de diisobutil-aluminio, tri-(sec-butil)borohidruro de litio (L-Selectride®) o hidruro de litio y aluminio, dado el caso en presencia de ácidos de Lewis, por ejemplo $ZnCl_2$, $Ni(OAc)_2$ o $CoCl_2$ da las aminas A-13.

15 Método 1:

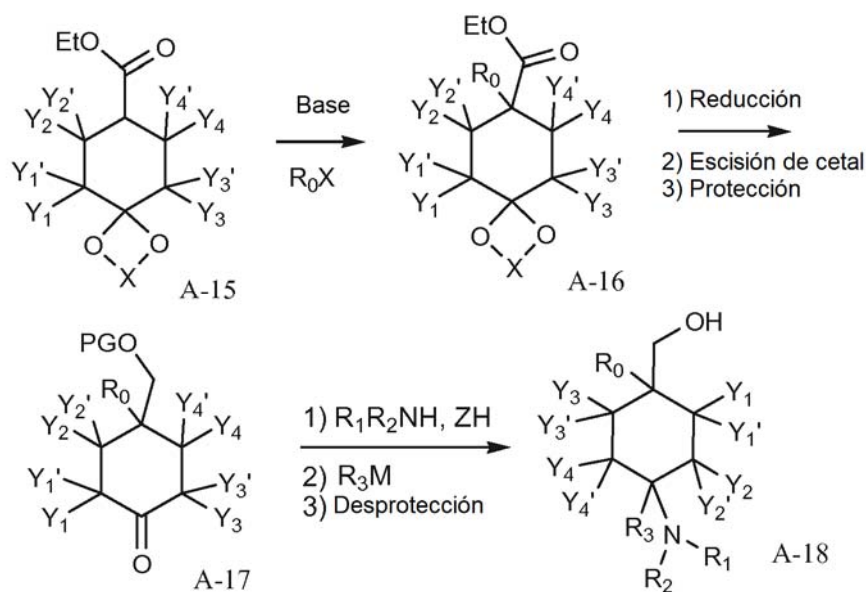
Las aminas de tipo A-13 se pueden acilar, sulfonilar o carbamoilar según procedimientos conocidos por el experto en la materia hasta dar compuestos del A-14. Un método de este tipo conocido por el experto en la materia puede representar la reacción con un anhídrido o un cloruro de ácido con adición de una base, por ejemplo trietilamina.

20

Método: 2

- Las aminas de tipo A-13 se pueden aminorar de forma reductora según procedimientos conocidos por el experto hasta dar compuestos del tipo A-14. Un método de este tipo conocido por el experto en la materia puede representar la
- 25 reacción con un aldehído con adición de un agente reductor, por ejemplo borohidruro de sodio.

d) Síntesis de los (4-aminociclohexil)metanoles



Se pueden sintetizar (4-aminociclohexil)metanoles sustituidos del tipo A-18 mediante métodos conocidos por el experto en la materia a partir de los eductos A-15 conocidos. En la bibliografía se describe la desprotonación de ésteres A-15 con una base, por ejemplo diisopropil-amida de litio (LDA) y reacción con los correspondientes electrófilos por ejemplo del tipo $\text{R}_0\text{-X}$ (con X= por ejemplo Br, I, OTos, OTf etc.) hasta dar A-16 (Williams *et al.* J. Org. Chem. 1980, 45, 5082; Shiner *et al.* J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 436; Xia *et al.* Org. Lett. 2005, 7, 1315). Una reacción de A-16 se puede realizar con un agente reductor, por ejemplo un hidruro tal como borohidruro de sodio o litio, cianborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, hidruro de diisobutil aluminio, tri-(sec-butil)borohidruro de litio (L-Selectride[®]) o hidruro de litio y aluminio, dado el caso en presencia de ácidos de Lewis, por ejemplo, ZnCl_2 , $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ o CoCl_2 y una escisión de cetal según métodos conocidos por el experto en la materia mediante desprotección mediante ácidos. A este respecto, X está seleccionado del grupo alquilo, alquilo/alquilideno/ alquilideno sustituido con arilo o alquilo (saturado/insaturado). Una protección del grupo hidroxilo según métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mediante reacción con alquilvinil éteres, conduce a los correspondientes α -alcoxi-éteres A-17.

Se pueden preparar estructuras de la fórmula A-18 mediante reacción de cetonas A-17 con aminas y reactantes ácidos Z-H. Son reactantes Z-H adecuados por ejemplo cianuro de hidrógeno, 1,2,3-triazol, benzotriazol o pirazol.

Una vía particularmente preferente hasta dar tales aminonitrilos es la reacción de cetonas con cianuros de metal y la correspondiente amina en presencia de ácido, preferentemente en un alcohol, a temperaturas de -40 a 60 °C, preferentemente a temperatura ambiente con cianuros de metal alcalino en metanol.

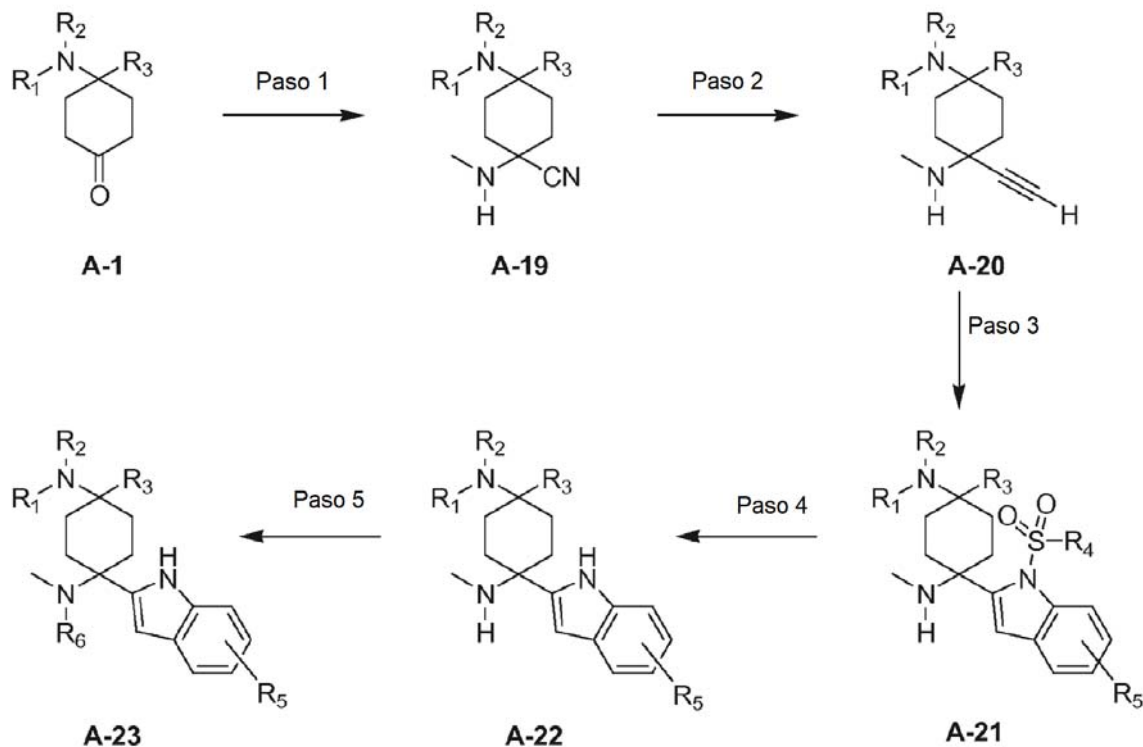
Otra vía particularmente preferente hasta dar tales aminonitrilos es la reacción de cetonas con 1,2,3-triazol y la correspondiente amina en presencia en condiciones de retirada de agua, preferentemente mediante el uso de un separador de agua a temperatura elevada en un disolvente inerte o mediante el uso de tamiz molecular u otro agente desecante. De forma análoga se pueden incorporar estructuras análogas con grupos benzotriazol o pirazol en lugar de triazol.

La incorporación del resto R_3 se puede realizar mediante sustitución de grupos salientes Z adecuados, tal como se ha descrito por ejemplo ya para la reacción de A-2 en A-3.

Los compuestos de la fórmula A-18 se pueden liberar a partir de los correspondientes acetales o de sus sales según métodos conocidos por el experto en la materia mediante desprotección mediante ácidos. A este respecto, PG está seleccionado del grupo de grupos protectores acéticos conocidos por el experto en la materia para grupos hidroxilo, por ejemplo un grupo protector de α -alquilo-éter.

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

Método 1:



5

Paso 1:

10 El grupo ceto se puede convertir según métodos conocidos por la bibliografía, en particular mediante el uso de las citas bibliográficas relevantes para la síntesis de A-1, en el monometilaminonitrilo.

Paso 2:

15 Se pueden transformar aminonitrilos A-19 con los correspondientes compuestos organometálicos, preferentemente organolitio y compuestos de Grignard, preferentemente en éteres, preferentemente a TA en derivados de alquino A-20. Los compuestos organometálicos están disponibles en el mercado o se pueden preparar según métodos conocidos.

Paso 3:

20 Se pueden convertir los derivados de alquino A-20 según F. Messina *et al.* / Tetrahedron: Asymmetry 11 (2000) 1681-1685 en los derivados de indol A-21 protegidos.

Paso 4:

25 Se pueden hacer reaccionar los derivados de indol A-21 según métodos conocidos por la bibliografía (compárese Protective Groups in Organic Synthesis by Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, WileyBlackwell; 4ª Edición) hasta dar derivados de indol A-22.

Paso 5:

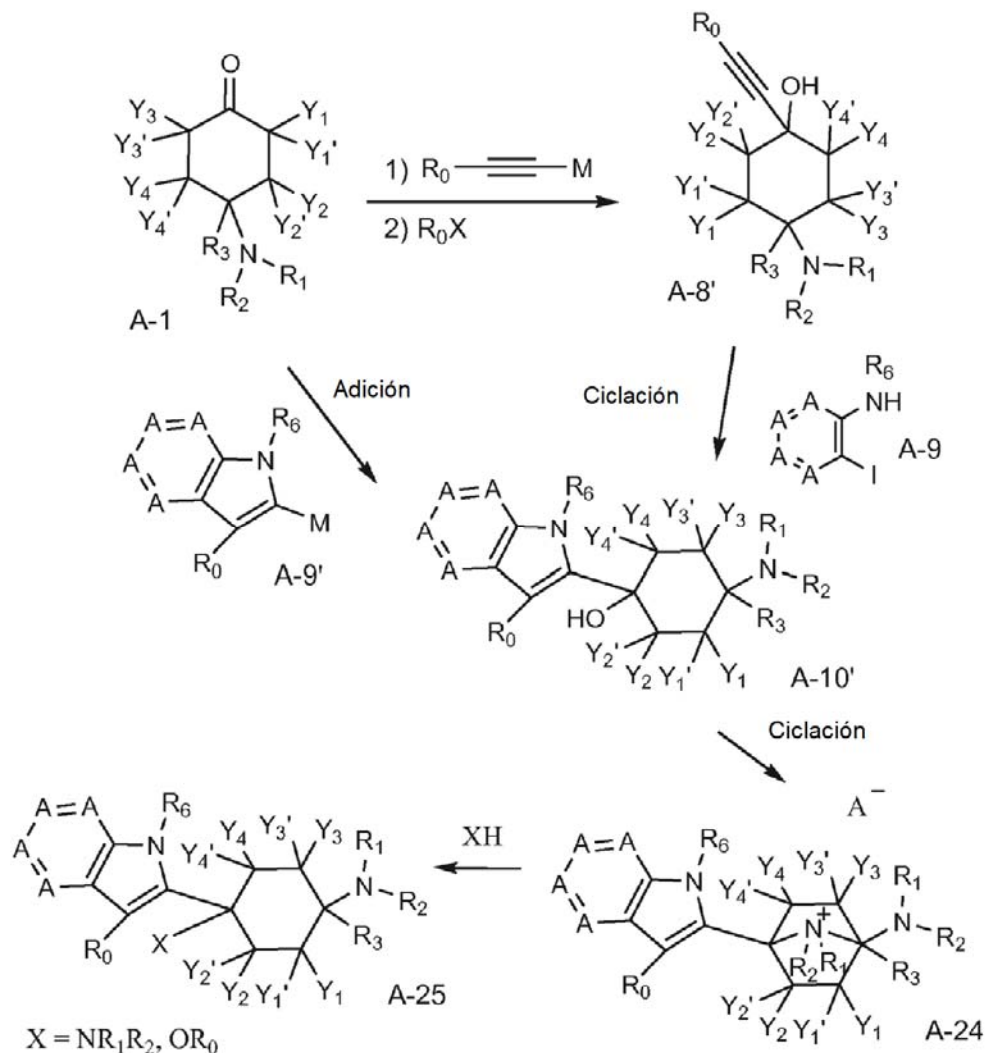
30 Se pueden convertir los derivados de indol A-22 mediante métodos conocidos por el experto en la materia en amidas A-23. Un método de este tipo conocido por el experto en la materia puede ser por ejemplo la reacción de A-22 con un ácido carboxílico con adición de un reactivo de acoplamiento por ejemplo carbonildiimidazol.

35 Se pueden convertir los derivados de indol A-22 mediante métodos conocidos por el experto en la materia en sulfonamidas A-23. Un método de este tipo conocido por el experto en la materia puede ser por ejemplo la reacción de A-22 con un cloruro de sulfonilo con adición de una base, por ejemplo trietilamina.
Se pueden convertir los derivados de indol A-22 mediante métodos conocidos por el experto en la materia en aminas

A-23. Un método de este tipo conocido por el experto en la materia puede ser por ejemplo la reacción de A-22 con un aldehído con la adición de un agente reductor, por ejemplo borohidruro de sodio.

Método 2:

5

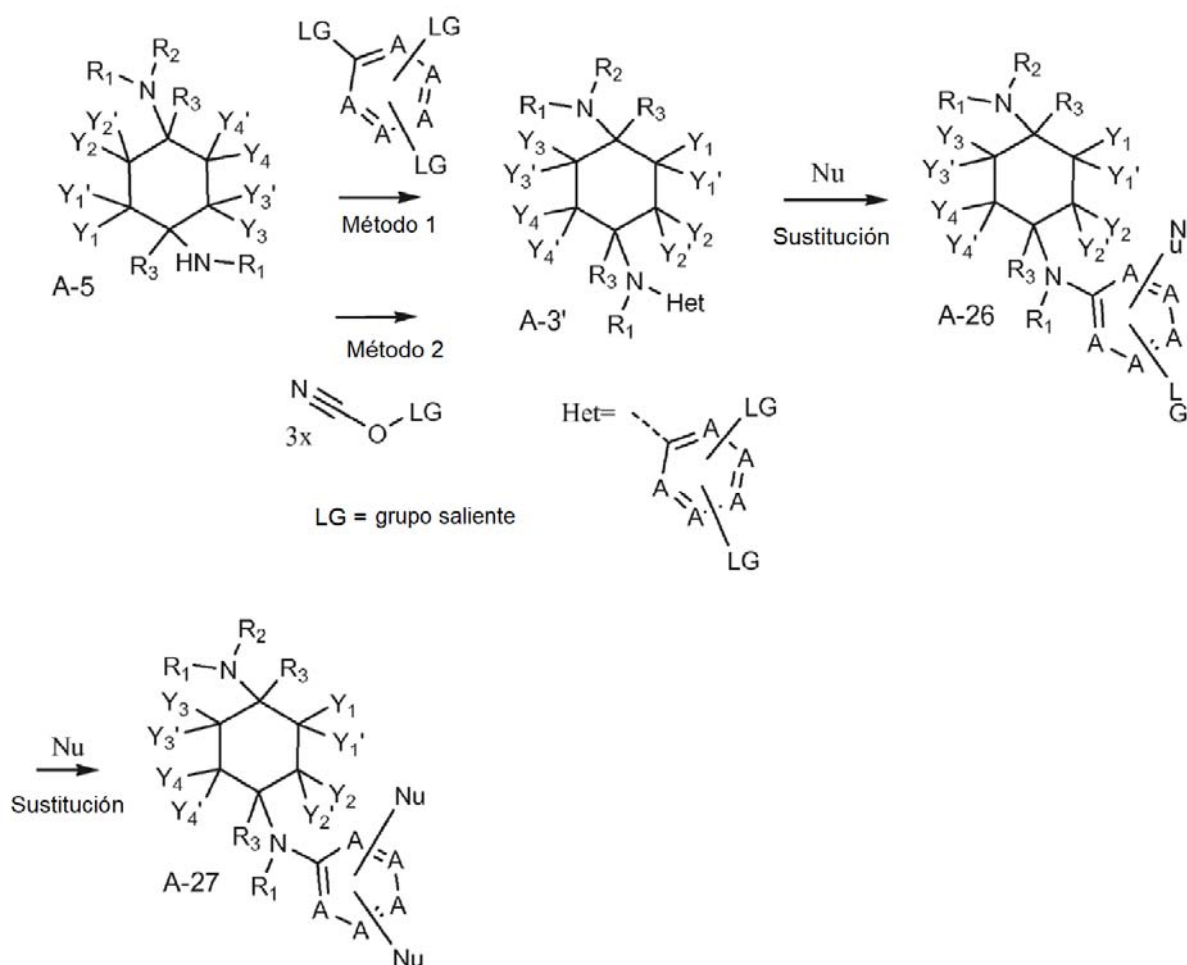


Se pueden sintetizar ciclohexaminas sustituidas del tipo A-25 a partir del educto A-1 mediante la reacción con alquinos metalizados. La reacción de los carbinolos A-8' y A-9 hasta dar 4-alcociclohexan-1-aminas sustituidas de tipo A-10' se puede realizar en disolventes orgánicos, por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilformamida, benceno, tolueno, xilenos, dimetoxietano o dimetiléter de dietilenglicol, en presencia de una base inorgánica, por ejemplo carbonato de sodio, potasio o cesio o fosfato de potasio, en presencia de PdCl₂, Pd(OAc)₂, PdCl₂(MeCN)₂, PdCl₂(PPh₃)₂ o cloruro de [1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden]-(3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI®), dado el caso en presencia de ligandos adicionales, por ejemplo trifenil-, tri-*o*-tolil-, triciclohexilo o tri-*t*-butilfosfina, dado el caso en presencia de catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo cloruro de tetra-*n*-butilamonio, hidróxido de tetra-*n*-butilamonio o yoduro de tetra-*n*-butilamonio y a temperaturas entre 60 °C y 180 °C, también de forma asistida con microondas. . Como alternativa a esto también una reacción de heterociclos metalizados A-9' con educto A-1 en disolventes orgánicos a temperaturas entre 25 °C y -100 °C puede conducir a los carbinolos del tipo A-10'. La posterior ciclación de A-10' hasta dar la sal de amonio A-24 se puede realizar en disolventes orgánicos en presencia de agentes de fluoración a temperaturas entre 25 °C y -100 °C. La apertura de la sal A-24 hasta dar las ciclohexaminas sustituidas de acuerdo con la invención del tipo A-25 se puede realizar con nucleófilos adecuados sin o incluso en presencia de disolvente orgánico a temperaturas entre 0 °C y 180 °C, también de forma asistida con microondas.

10

15

20

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

- 5 Se pueden sintetizar ciclohexaminas sustituidas del tipo A-26 y A-27 a partir del educto A-5. Mediante la reacción de heterociclos (método 1) o cianatos (método 2) con grupos salientes adecuados (por ejemplo con LG = Cl o 4-OMe-C₆H₄) se obtiene el intermedio A-3'. Los restantes grupos salientes se pueden sustituir sucesivamente por nucleófilos (Nu) adecuados y se obtienen las ciclohexaminas sustituidas de acuerdo con la invención del tipo A-26 y A-27.

10

g) Precursores

Los compuestos de las fórmulas generales A-1 y A-15 están disponibles en el mercado, o su preparación se conoce por el estado de la técnica o se puede deducir a partir del estado de la técnica de una forma evidente para el experto en la materia. Para esto son particularmente relevantes las siguientes citas: Jirkovsky *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.*, 12, 1975, 937-940; Beck *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 1992, 813-822; Shinada *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 39, 1996, 7099-7102; Garden *et al.*, *Tetrahedron*, 58, 2002, 8399-8412; Lednicer *et al.*, *J. Med. Chem.*, 23, 1980, 424-430; Bandini *et al.* *J. Org. Chem.* 67, 15; 2002, 5386 - 5389; Davis *et al.*, *J. Med. Chem.* 35, 1, 1992, 177-184; Yamagishi *et al.*, *J. Med. Chem.* 35, 11, 1992, 2085-2094; Gleave *et al.*; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8, 10, 1998, 1231-1236; Sandmeyer, *Helv. Chim. Acta*; 2; 1919; 239; Katz *et al.*; *J. Med. Chem.* 31, 6, 1988; 1244-1250; Bac *et al.* *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2819; Ma *et al.* *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4525; Kato *et al.* *J. Fluorine Chem.* 99, 1, 1999, 5-8.

20

Con respecto a otras particularidades en cuanto a la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención se puede hacer referencia en su totalidad a los documentos WO2002/090317, WO2002/90330, WO2003/008370, WO2003/008371, WO2003/080557, WO2004/043899, WO2004/043900, WO2004/043902, WO2004/043909, WO2004/043949, WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2005/110970, WO2005/110971, WO2005/110973, WO2005/110974, WO2005/110975, WO2005/110976, WO2005/110977, WO2006/018184, WO2006/108565, WO2007/079927, WO2007/079928, WO2007/079930, WO2007/079931, WO2007/124903, WO2008/009415 y WO2008/009416.

30

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para una explicación más detallada de la invención, sin embargo no han de exponerse de forma limitativa. Los ejemplos 2, 7, 18, 19, 26, 29, 30, 31, 32, 44, 45, 53, 54, 56, 57, 95, 96, 108, 109, 126, 132, 134, 135, 147, 148, 151 y 152 son ejemplos de acuerdo con la invención, los restantes ejemplos son ejemplos de referencia.

Los rendimientos de los compuestos preparados no están optimizados. Todas las temperaturas están sin corregir. La indicación "éter" significa éter de dietilo, "EE" acetato de etilo y "DCM" diclorometano. La indicación "equivalente" significa equivalente de cantidad de sustancia, "Pf." punto de fusión o intervalo de fusión, "Des." descomposición, "TA" temperatura ambiente, "Abs." absoluto (anhidro), "rac." racémico, "conc." concentrado, "min" minutos, "h" horas, "d" días, "% en vol." porcentaje en volumen, "% en m" porcentaje en masa y "M" es una indicación de concentración en mol/l.

Como fase estacionaria para la cromatografía en columna se empleó gel de sílice 60 (0,040 - 0,063 mm) de la empresa E. Merck, Darmstadt. Los exámenes de cromatografía de capa fina se llevaron a cabo con placas terminadas de HPTLC, gel de sílice 60 F 254, de la empresa E. Merck, Darmstadt. Las relaciones de mezcla de los eluyentes para los exámenes cromatográficos están indicadas siempre en volumen/volumen.

Ejemplo 1:

1-(Imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N1, N1, N4, N4-tetrametil-4-fenilciclohexan-1,4-diamino bis(2-hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilato)

a) 1,4-Bis-dimetilamino-4-fenilciclohexancarboxilato

Una mezcla de metanol (50 ml) y agua (50 ml) se acidificó con ácido clorhídrico (al 37 %, 0,2 ml) y se mezcló con enfriamiento con hielo y agitación con una solución acuosa de dimetilamina (al 40 %, 11,5 ml, 91 mmol). A continuación se añadieron a la solución 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona (2,17 g, 10 mmol) y KCN (1,6 g, 24,6 mmol). Después de 15 min se había producido una solución clara. Se retiró el enfriamiento con hielo y se agitó la preparación durante 2,5 h a TA, comenzando a precipitar un sólido blanco después de aproximadamente 1 h. Para completar la precipitación, la preparación se llevó de nuevo a aproximadamente 0 °C mediante enfriamiento con hielo durante 1 h. A continuación se separó el precipitado mediante una frita y se secó al vacío a una temperatura de baño de 40 °C. Se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros del compuesto del título con un rendimiento de 1,83 g (67 %) y con un punto de fusión de 82-92 °C.

RMN de ¹³C (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-fenil-ciclohexan-1,4-diamina [diastereoisómero no polar y diastereoisómero polar]

Con exclusión de humedad se añadieron a 0 °C a una solución de n-butil-litio (2,5 N en n-hexano, 4 ml, 10 mmol) en THF seco (10 ml) N-metilindol [1,31 g, 10 mmol, disuelto en THF seco (10 ml)]. La preparación se agitó durante 60 min manteniendo el enfriamiento, comenzando a precipitar un sólido después de aproximadamente 10 min. A continuación se realizó la adición de la mezcla de diastereoisómeros a partir del anterior paso [1,33 g, 5 mmol, disuelto en THF seco (10 ml)] en el intervalo de 10 min. Después de finalizar la adición se retiró el enfriamiento y se agitó la preparación después de alcanzar la TA durante otras 18 h. - Para el tratamiento se mezcló la preparación cuidadosamente con una mezcla de THF (5 ml) y agua (1 ml). A continuación, a la mezcla se añadió solución saturada de NaCl (30 ml). La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y a continuación se concentraron. El residuo obtenido (2,7 g) se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); acetato de etilo (100 ml), acetato de etilo/etanol 1: 1 (100 ml), EtOH 50 ml]. El diastereoisómero no polar se obtuvo así en 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-fenilciclohexan-1,4-diamino bis(2-hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilato)

El diastereoisómero no polar (230 mg, 0,61 mmol) se disolvió en propan-2-ol (5 ml) en el calor de ebullición y se mezcló con una solución caliente de ácido cítrico [382 mg, 2 mmol en propan-2-ol (4 ml)]. Durante el enfriamiento de la solución a TA se produjo un precipitado. La preparación se dejó para la compleción de la precipitación durante 20 h a 5 °C, después se separó el sólido mediante una frita y se secó. El bicitrato se obtuvo así en forma de sólido vítreo con un rendimiento de 310 mg (64 %).

RMN de ¹³C (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 no polar)

5 Durante la síntesis del compuesto del ejemplo 6, etapa b) se produjo también el compuesto no polar análogo como
mezcla, el mismo (680 mg) se mezcló con HCl 2 N (20 ml) y se agitó durante 18 h a TA. Precipitó un sólido. Para el
tratamiento se basificó la mezcla de reacción a temperatura ambiente con NaOH 2 N (30 ml). La fase acuosa se extrajo
con acetato de etilo (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y a continuación se
concentraron. Los intentos para recristalizar el producto en bruto producido (a partir de acetato de etilo y DMSO) no
condujeron a ninguna separación de la impureza. Una parte del producto en bruto obtenido se purificó mediante
10 cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); ciclohexano/acetato de etilo 2:8 (100 ml)]. El compuesto del título se aisló de
este modo con un punto de fusión de 212-218 °C en una cantidad de 59 mg.

RMN de ¹³C (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

15 **Ejemplo 3:**

1-(Imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-fenilciclohexan-1,4-diamino
bis(2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato) (diastereoisómero polar)

20 El diastereoisómero polar del ejemplo 1, etapa b) (248 mg, 0,66 mmol) se disolvió en propan-2-ol (5 ml) en el calor de
ebullición y se mezcló con una solución caliente de ácido cítrico [382 mg, 2 mmol, en propan-2-ol caliente (4 ml)].
Durante el enfriamiento de la solución a TA se produjo un precipitado. La preparación se dejó para la compleción de la
precipitación durante 20 h a 5 °C, después se separó el sólido mediante una frita y se secó. El citrato se obtuvo así con
un rendimiento de 380 mg (73 %, punto de fusión a partir de 80 °C) como bicitrato.

25 RMN de ¹³C (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

30 **Ejemplo 4:**

(1,4-Bis-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-(1-metil-1H-indol-2-il)metanona (diastereoisómero no polar)

35 El compuesto de ejemplo 1 (250 mg, 0,62 mmol) se mezcló con HCl 2 N (10 ml) y se agitó durante 3 h a TA así como
durante 1 h a 50 °C (temperatura de baño). Durante el tiempo de reacción se produjo un precipitado. - Para el
tratamiento en primer lugar se neutralizó la mezcla de reacción a temperatura ambiente con K₂CO₃ y después se
convirtió en rigurosamente básica con NaOH 2 N (1 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los
extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y a continuación se concentraron. El residuo obtenido
40 (240 mg) se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); ciclohexano/acetato de etilo 1:1, (100 ml)]. El
compuesto del título se separó así del producto de partida aún presente y se obtuvo con un rendimiento de 120 mg
(48 %) con un punto de fusión de 165-169 °C (después de la recristalización a partir de etanol).

RMN de ¹³C (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

45 **Ejemplo 5:**

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

50 El compuesto de ejemplo 3 (360 mg, 0,9 mmol) se mezcló con HCl 2 N (10 ml) y se agitó durante 4 h a 70 °C
(temperatura de baño). - Para el tratamiento se neutralizó en primer lugar la mezcla de reacción a temperatura
ambiente con K₂CO₃ y después se convirtió en rigurosamente básica con NaOH 2 N (1 ml). La fase acuosa se extrajo
con acetato de etilo (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y a continuación se
concentraron. El residuo obtenido (240 mg) se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g);
ciclohexano/acetato de etilo 1:1, (150 ml), acetato de etilo (50 ml)]. El compuesto del título se aisló de este modo con
55 un rendimiento de 234 mg (65 %) con un punto de fusión de 109-111 °C (después de la recristalización a partir de
propan-2-ol).

RMN de ¹³C (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

60 **Ejemplo 6:**

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

a) 4-Dimetilamino-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)ciclohexancarbonitrilo

65 Una mezcla de metanol (50 ml) y agua (50 ml) se acidificó con ácido clorhídrico (37 %, 0,2 ml) y se mezcló con

enfriamiento con hielo y agitación con pirrolidina (7,5 ml, 91 mmol). A continuación se añadió a la solución 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (2,17 g, 10 mmol). Para conseguir una disolución en la medida de lo posible completa de la cetona se agitó la preparación durante 10 min. Después se realizó la adición de KCN (1,6 g, 24,6 mmol). Se retiró el enfriamiento con hielo y se agitó la preparación durante 2 d a TA, precipitando un sólido

5 blanco. Para completar la precipitación, se llevó la preparación de nuevo a aproximadamente 0 °C durante 1 h mediante enfriamiento con hielo. A continuación se separó el precipitado mediante una frita y se secó al vacío a una temperatura de baño de 40 °C. Se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros del compuesto del título con un rendimiento de 2,7 g (90 %) y con un punto de fusión de 136-142 °C.

10 AS 09460: RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) 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

b) 4-(Imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexanamina (diastereoisómero polar)

15 Con exclusión de humedad se añadieron a 0 °C a una solución de n-butil-litio (2,5 N en n-hexano, 4 ml, 10 mmol) en THF seco (10 ml) N-metilindol [1,31 g, 10 mmol, disuelto en THF seco (10 ml)]. La preparación se agitó durante 60 min manteniendo el enfriamiento, comenzando a precipitar un sólido después de aproximadamente 10 min. A continuación se realizó la adición de la mezcla de diastereoisómeros a partir del anterior paso [1,49 g, 5 mmol, disuelto en THF seco (20 ml)] en el intervalo de 20 min. Después de finalizar la adición se retiró el enfriamiento y se agitó la preparación

20 después de alcanzar la TA durante otras 18 h. - Para el tratamiento se mezcló la preparación cuidadosamente con una mezcla de THF (5 ml) y agua (1 ml). A continuación, a la mezcla se añadió solución saturada de NaCl (30 ml). La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y a continuación se concentraron. El residuo obtenido (2,78 g) se purificó mediante

25 cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); acetato de etilo (200 ml), acetato de etilo/etanol 1: 1 (50 ml)]. El diastereoisómero polar se pudo aislar de este modo con un rendimiento del 6 % (140 mg) en forma de masa viscosa. El diastereoisómero no polar se obtuvo en forma de mezcla.

RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) 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

30 Ejemplo 7:

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

35 El compuesto de ejemplo 6, etapa b) (99 mg, 0,23 mmol) se mezcló con HCl 2 N (3 ml) y se agitó durante 18 h a TA. Inmediatamente después de la adición del ácido comenzó una coloración naranja de la solución. - Para el tratamiento se basificó la mezcla de reacción a temperatura ambiente con NaOH 2 N (5 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y a continuación se concentraron. El residuo obtenido (84 mg) se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); acetato de etilo (120 ml)]. El compuesto del título se aisló de este modo con un rendimiento de 68 mg (68 %) con un punto de fusión a

40 partir de 134 °C.
RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) 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

45 Ejemplo 8:

N,N,N'-Trimetil-1,4-difenil-ciclohexan-1,4-diamina (diastereómero no polar)

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

50 A una solución enfriada a 0 °C de ácido clorhídrico 4 N (3,75 ml) y metanol (2,25 ml) se añadió una solución acuosa al 40 % de metilamina (8,7 ml, 69 mmol) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (3,13 g, 14,4 mmol), disuelta en metanol (15 ml). A continuación se mezcló la mezcla de reacción con cianuro de potasio (2,25 g, 34 mmol) y se agitó durante 5 d a TA. Para la preparación se mezcló la mezcla con agua (60 ml) y se extrajo con éter (3x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío.

55 Rendimiento: 3,48 g (94 %), mezcla de diastereómeros

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

60 b) N,N,N'-Trimetil-1,4-difenil-ciclohexan-1,4-diamina (diastereómero no polar)

Se dispuso fenil-litio (8,4 ml, 15 mmol), solución 1,8 M en éter de dibutilo) bajo argón y se mezcló a TA gota a gota con una solución de la mezcla de diastereoisómeros del anterior paso (1,29 g, 5 mmol) en éter de dietilo (15 ml). A este respecto se calentó la mezcla de reacción a 35 °C y precipitó un sólido. La mezcla de reacción se coció durante 30 min a reflujo (baño 50 °C), a continuación se hidrolizó en un baño de hielo (0-10 °C) con una solución al 20 % de NH₄Cl (10 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con éter (2x30 ml). Las soluciones orgánicas

combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío.

El residuo se separó mediante cromatografía instantánea (50 g de gel de sílice) con cloroformo/metanol (20:1:9:1:1 + 1 % TEA).

5 Rendimiento: 283 mg (18 %) de diastereómero no polar, aceite

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

10 **Ejemplo 9:**

N,N,N'-Trimetil-1,4-difenil-ciclohexan-1,4-diamina (diastereómero polar)

Durante la purificación del compuesto de ejemplo 8 etapa b) se pudo aislar también el diastereómero polar análogo.

15

Rendimiento: 306 mg (20 %) de diastereómero polar.

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

20

Ejemplo 10:

N,N,N',N'-Tetrametil-1,4-difenil-ciclohexan-1,4-diamina (diastereómero no polar)

25 Una solución del compuesto de ejemplo 8 (242 mg, 0,78 mmol) y formalina (1,1 ml, solución acuosa al 37 %) en acetonitrilo (10 ml) se mezcló por porciones con cianoborohidruro de sodio (200 mg, 3,2 mmol) y se agitó durante 45 min a TA. A continuación se añadió ácido acético concentrado hasta la reacción neutra y se agitó durante 45 min a TA.

30 Para el tratamiento se retiró el disolvente al vacío, el residuo se recogió en NaOH 2 N (10 ml) y a continuación se extrajo con éter (3x10 ml). La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1:1).

35 Rendimiento: 230 mg (92 %)

Punto de fusión: 117-118 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6): 1,76 (4 H, ancho); 1,96 (12 H, s); 2,28 (4 H, ancho); 7,15 (2 H, m); 7,27 (8 H, m).

Ejemplo 11:

40 N,N,N',N'-Tetrametil-1,4-difenil-ciclohexan-1,4-diamina (diastereómero polar)

Una solución del compuesto de ejemplo 9, etapa b) (223 mg, 0,72 mmol) y formalina (1,0 ml, solución acuosa al 37 %) en acetonitrilo (10 ml) se mezcló por porciones con cianoborohidruro de sodio (182 mg, 2,9 mmol) y se agitó durante 45 min a TA. A continuación se añadió ácido acético concentrado hasta la reacción neutra y se agitó durante 45 min a TA.

45

Para el tratamiento se retiró el disolvente al vacío, el residuo se recogió en NaOH 2 N (10 ml) y a continuación se extrajo con éter (3x10 ml). La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1).

50 Rendimiento: 160 mg (69 %)

Punto de fusión: 197-198 °C

RMN de ^1H (CD_3OD): 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:

55

1-Bencil-N,N,N',N'-tetrametil-1,4-fenil-ciclohexan-1,4-diamina (diastereómero no polar)

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

60 A una mezcla de ácido clorhídrico 4 N (14 ml) y metanol (5 ml) se añadió con enfriamiento con hielo una solución acuosa al 40 % de dimetilamina (14 ml, 110,5 mmol), 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (5,00 g, 23,04 mmol) y cianuro de potasio (3,60 g, 55,3 mmol). La mezcla se agitó durante 2 d a temperatura ambiente y a continuación después de la adición de agua (200 ml) se extrajo con éter (4 x 150 ml). Después de la concentración de la solución, el residuo se recogió en diclorometano (200 ml) y se secó con sulfato de magnesio durante una noche, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El nitrilo se obtuvo en forma de aceite, que cristalizó por completo.

65

Rendimiento: 5,87 g (90 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

5 b) 1-Bencil-N,N,N',N'-tetrametil-4-fenil-ciclohexan-1,4-diamina (diastereómero no polar)

Con el compuesto del título del paso anterior (5,84 g, 20,5 mmol) disuelto en THF (115 ml) y con enfriamiento con hielo se mezcló gota a gota con cloruro de bencilmagnesio 2 M (36 ml, 71,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se mezcló con una solución al 20 % de cloruro de amonio (15 ml) y agua (10 ml) y se extrajo con éter de dietilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y solución saturada de NaCl (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío.

El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con ciclohexano/acetato de etilo (1:1).

15 Rendimiento: 770 mg (11 %) de diastereómero no polar

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

20 **Ejemplo 13:**

1-Bencil-N,N,N',N'-tetrametil-1,4-fenil-ciclohexan-1,4-diamina (diastereómero polar)

Durante la purificación del compuesto de ejemplo 12 etapa b) se pudo aislar también el diastereómero polar análogo.

25 El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con ciclohexano/acetato de etilo (1:1). El diastereómero no polar se obtuvo de forma limpia. El diastereómero polar se aisló de forma impurificada y se purificó de nuevo mediante cromatografía instantánea con acetonitrilo/metanol/NH₄Cl 1 N (9:1:1).

30 Rendimiento: 600 mg (9 %) de diastereómero polar

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

35 RMN de ¹³C (DMSO-d₆): 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-fenilciclohexanamina 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato

40 a) [4-Metoxi-4-(3-metoxi-prop-1-inil)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina

A una solución 2,5 M de butil-litio en hexano (8,4 ml, 21,0 mmol) se añadió gota a gota -30 °C con argón éter de metilpropargilo (1,47 g, 21,0 mmol) disuelto en THF abs. (15 ml). A continuación se añadió a -30 °C una solución de la 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (4,34 g, 20 mmol) en THF abs. (20 ml) y bromuro de litio (0,87 g, 10 mmol) disuelta en THF abs. (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a -5 °C, se mezcló gota a gota con una solución de yoduro de metilo (4,25 g, 30 mmol) en DMSO abs. (25 ml) y se agitó durante 2 h a 50 °C. Para el tratamiento de la mezcla de reacción se añadió con enfriamiento con baño de hielo agua (30 ml) y se extrajo con ciclohexano (4 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución al 20 % de cloruro de amonio, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con CHCl₃/MeOH (20:1).

Rendimiento: 2,34 g (39 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

55 b) [4-Metoxi-4-(3-metoxi-prop-1-inil)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina

Se disolvieron 2-yodoanilina (328 mg, 1,5 mmol), el compuesto del título del paso anterior (452 mg, 1,5 mmol) y carbonato de sodio (795 mg, 7,5 mmol) en DMF abs. (10 ml) bajo argón. A continuación se añadió el catalizador (PEPPSI[®], 204 mg, 0,3 mmol) y se agitó la solución a 100 °C durante 24 h. Para el tratamiento se concentró hasta sequedad la solución de reacción negra al vacío, el residuo se disolvió en CHCl₃ y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con CHCl₃/MeOH (20:1□9:1).

65 Rendimiento: 71 mg (12 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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-fenilciclohexanamina 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato

5 El compuesto del título del paso anterior (217 mg, 0,55 mmol) se disolvió en etanol caliente (4 ml) y se mezcló con una solución de ácido cítrico (106 mg, 0,55 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de reposar durante 2 horas en el refrigerador y la adición de éter, se aspiró el sólido producido y se secó al vacío.

Rendimiento: 165 mg (51 %)

10 Punto de fusión: 184-186 °C,

RMN de 1H (DMSO-d6): 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:

15

4-(Benciloxi)-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina

a) [4-Benciloxi-4-(3-metoxi-prop-1-inil)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina

20 A una solución 2,5 M de butil-litio en hexano (2,1 ml, 5,2 mmol) se añadió gota a gota -30 °C bajo argón éter de metilpropargilo (0,36 g, 5,2 mmol) disuelto en THF abs. (5 ml). A continuación se añadió a -30 °C una solución de la 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) disuelta en THF abs. (2,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a -5 °C, se mezcló gota a gota con una solución de bromuro de bencilo (1,28 g, 7,5 mmol) en DMSO abs. (10 ml) y se agitó durante 2 h a 50 °C. Para el tratamiento de la
25 mezcla de reacción se añadió con enfriamiento con baño de hielo agua (10 ml) y se extrajo con ciclohexano (4 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con una solución al 20 % de cloruro de amonio, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con CHCl₃/MeOH (40:1).

Rendimiento: 541 mg (29 %), compuesto no polar

30

RMN de 1H (DMSO-d6): 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).

b) 4-(Benciloxi)-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina

35

Se disolvieron 2-acetilamino-yodoanilina (359 mg, 1,37 mmol), del compuesto del título del paso previo (519 mg, 1,37 mmol) y carbonato de sodio (726 mg, 6,85 mmol) en DMF abs. (10 ml) bajo argón. A continuación se añadió el catalizador (PEPPSI, 190 mg, 0,28 mmol) y se agitó la solución a 100 °C durante 24 h. Para el tratamiento se concentró hasta sequedad la solución de reacción negra al vacío, el residuo se disolvió en CHCl₃ y se lavó con agua.
40 La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con CHCl₃/MeOH (50:1).

Rendimiento: 210 mg (33 %)

45

RMN de 1H (DMSO-d6): 1,67 (2 H, m); 1,61 (2 H, m); 2,10 (6 H, sa); 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:

50 4-Etoxi-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato

a) [4-Etoxi-4-(3-metoxi-prop-1-inil)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina

55 A una solución 2,5 M de butil-litio en hexano (8,4 ml, 21,0 mmol) se añadió gota a gota -30 °C con argón éter de metilpropargilo (1,47 g, 21,0 mmol) disuelto en THF abs. (15 ml). A continuación se añadió a -30 °C una solución de la 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). La mezcla de reacción se calentó a -5 °C, se mezcló gota a gota con una solución de yoduro de etilo (4,68 g, 30 mmol) en DMSO abs. (30 ml) y se agitó durante 2 h a 50 °C. Para el tratamiento de la mezcla de reacción se añadió con enfriamiento con baño de hielo agua (30 ml) y se extrajo con ciclohexano (4 x 50 ml).
60 La fase orgánica se lavó con una solución al 20 % de cloruro de amonio, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con CHCl₃/MeOH (20:1).

Rendimiento: 3,92 g (62 %)

65

RMN de 1H (DMSO-d6): 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, c); 4,04 (2 H, s); 7,37 (5 H, m).

b) [4-Etoxi-4-(3-metoximetil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina

N-(2-Yodo-fenil)-acetamida (522 mg, 2,0 mmol), el compuesto del título del paso anterior (631 mg, 2,0 mmol) y carbonato de sodio (1,06 g, 10,0 mmol) se disolvieron en DMF abs. (10 ml) bajo argón. A continuación se añadió el catalizador (PEPPSI, 272 mg, 0,4 mmol) y se agitó la solución a 100 °C durante 24 h. Para el tratamiento se concentró hasta sequedad la solución de reacción negra al vacío, el residuo se disolvió en CHCl_3 y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1).

10 Rendimiento: 249 mg (31 %)

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

15 c) 4-Etoxi-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato

El compuesto del título del paso anterior (188 mg, 0,462 mmol) se disolvió en etanol caliente (4 ml) y se mezcló con una solución de ácido cítrico (89 mg, 0,462 mmol) en etanol caliente (2 ml). Después de reposar durante 2 horas en el refrigerador y la adición de éter, se aspiró el sólido producido y se secó al vacío.

20 Rendimiento: 152 mg (55 %)
Punto de fusión: 166-167 °C,
RMN de ^1H (DMSO- d_6): 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).

25 **Ejemplo 17:**

N-((-4-(Dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil)metil)acetamida 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato

30 a) Dimetil-(4-metilen-1-fenil-ciclohexil)-amina

En argón se dispuso *tert*-BuOK (0,550 g, 4,74 mmol) en éter abs. (10 ml) y se añadió bromuro de metil-trifenilfosfonio (1,89 g, 4,74 mmol). A continuación se calentó a 40 °C durante 30 min. Después de este tiempo de reacción se añadió gota a gota cuidadosamente 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona (1,00 g, 4,60 mmol) disuelta en THF abs. (10 ml) y se calentó la solución de reacción a 50 °C durante 5 h. La preparación de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se recogió en dioxano (50 ml) y se mezcló con HCl/dioxano (5 ml). El sólido precipitado se aspiró y se lavó con éter. El clorhidrato aislado se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con diclorometano (2 x 80 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío.

40 Rendimiento: 0,86 g (61 %)
RMN de ^1H (DMSO- d_6): 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).

45 b) 4-Dimetilamino-1-metil-4-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

Se disolvió complejo de R-R-cobalto-(II)-saleno (ligando de Jacobsens, 26,0 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (5 ml), se mezcló con ácido acético (29 μl , 0,08 mmol, 2 eq.) y se agitó durante 30 min en un matraz abierto. A continuación se concentró al vacío la preparación y con tolueno se retiró de forma azeotrópica el exceso de ácido acético. Se dispuso el catalizador de cobalto-(III) preparado en etanol abs. (5 ml) bajo argón. Después de 2 min se produjo la adición del compuesto del título del paso anterior (0,860 g, 3,99 mmol) disuelto en etanol (8 ml), p-toluenosulfonilcianuro (714 mg, 5,58 mmol) seguido de fenilsilano (0,49 ml, 3,99 mmol). A continuación se añadió de nuevo etanol (5 ml) y se agitó la solución de reacción durante 3 d a temperatura ambiente. La preparación se concentró hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (2 x en gel de sílice normal y 1 x en gen de sílice ultrafino) con éster acético. Otras investigaciones han arrojado que es suficiente una única purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrafino con cloroformo/metanol (20:1).

55 Rendimiento: 0,130 g (13 %)
RMN de ^1H (DMSO- d_6): 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).
60 RMN de ^{13}C (DMSO- d_6): 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-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina

65 Se dispuso LiAlH_4 (38,0 mg, 0,81 mmol) bajo argón en THF abs. (5 ml), se mezcló lentamente con el compuesto del título del paso anterior (0,130 g, 0,54 mmol) disuelto en THF abs. (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a reflujo. A continuación con enfriamiento con hielo se añadieron THF (10 ml) y agua (4 ml) y se siguió agitando durante

30 min. El precipitado se filtró a través de celite y se lavó con diclorometano (50 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad al vacío.

Rendimiento: 0,12 g (90 %)

5 RMN de 1H (DMSO-d6): 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 El compuesto del título del paso anterior (0,120 g, 0,48 mmol) se disolvió en THF abs. (2,5 ml) y se mezcló con trietilamina (72,0 µl, 0,53 mmol) y cloruro de acetilo (42,0 mg, 38,0 µl, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La preparación se concentró hasta sequedad al vacío, el residuo se concentró en éster acético (10 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 ml) y con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío.

15 Rendimiento: 109 mg (77 %)

RMN de 1H (DMSO-d6): 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).

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

El compuesto del título del paso anterior (102 mg, 0,35 mmol) se disolvió en etanol caliente (4 ml). Se disolvió ácido cítrico (67,0 mg, 0,35 mmol) en etanol caliente (1,0 ml) y se añadió. La preparación se siguió agitando durante 2 h a temperatura ambiente. Ya que no se produjo ningún precipitado, la solución se concentró al vacío. El residuo se agitó con éter, se concentró de nuevo al vacío y a continuación se secó al vacío. El citrato deseado se obtuvo en forma de sólido poroso.

Rendimiento: 167 mg (98 %)

30 RMN de 1H (DMSO-d6): 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:

35 4-Cloro-N-((-4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil)metil)bencenosulfonamida 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato

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

El compuesto del título del ejemplo 17, paso c) (0,160 g, 0,65 mmol) se disolvieron en THF abs. (3,4 ml), se mezcló con trietilamina (97 µl, 0,714 mmol) y cloruro de ácido 4-clorobencenosulfónico (151 mg, 0,71 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 d. La preparación se concentró hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea: 1. Columna con éster acético/etanol (9:1) y 2. Columna con éster acético.

Rendimiento: 70 mg (26 %)

RMN de 1H (DMSO-d6): espectro de muy mala resolución.

45 b) 4-Cloro-N-((-4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil)metil)bencenosulfonamida 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato

El compuesto del título del paso anterior (0,070 g, 0,17 mmol) se disolvió en isopropanol caliente (4 ml). Se disolvió ácido cítrico (32,0 mg, 0,17 mmol) en isopropanol caliente (1,0 ml) y se añadió. La preparación se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Ya que no se produjo ningún precipitado, la solución se concentró al vacío. El residuo se agitó con éter, se concentró de nuevo al vacío y a continuación se secó al vacío. El citrato deseado se obtuvo en forma de sólido poroso.

55 Rendimiento: 58 mg (57 %)

RMN de 1H (DMSO-d6): 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, ancho).

Ejemplo 19:

60 N-((1-Butil-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)metil)-4-clorobencenosulfonamida 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato;

a) (4-Butiliden-1-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina

65 Se dispuso *terc*-butilato de potasio (2,75 g, 23,7 mmol) bajo argón en éter abs. (50 ml) y se mezcló con bromuro de butil-trifenilfosfonio (9,45 g, 23,7 mmol). La preparación se calentó durante 30 min a 40 °C. Después se añadió la

4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (5,00 g, 23,0 mmol) disuelta en THF abs. (50 ml) cuidadosamente (reacción exotérmica). La preparación se calentó durante 6,5 h a 50 °C y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la preparación se concentró al vacío hasta sequedad, se recogió en dioxano (20 ml) y se mezcló con HCl/dioxano (5 ml). A este respecto se produjo un precipitado. El mismo se filtró, se lavó con éter (10 ml), a continuación se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad al vacío.

Rendimiento: 4,60 g (77 %)

RMN de 1H (DMSO-d₆): 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

El catalizador de cobalto III (297 mg, 0,456 mmol) se dispuso en etanol abs. (100 ml) bajo argón. A continuación se añadió el compuesto del título del paso anterior (11,6 g, 45,3 mmol) disuelto en etanol (40 ml) y a continuación se añadieron p-toluenosulfonilcianuro (13,0 g, 68,0 mmol), fenilsilano (5,6 ml, 45,3 mmol) y etanol (10 ml). La temperatura aumentó a 35 °C, por este motivo se refrigeró con agua helada. La preparación se agitó durante 72 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con cloroformo/metanol (20:1). La sustancia purificada previamente se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna de MPLC con cloroformo/metanol (50:1,20:1).

Rendimiento: 0,233 g (1,8 %)

RMN de 1H (DMSO-d₆): 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-butil-1-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina

El compuesto del título del paso anterior (247 mg, 0,856 mmol) se disolvió en THF abs. (5 ml). A continuación bajo argón se añadió LiAlH₄ (64 mg, 1,71 mmol) y la preparación se calentó durante 5,5 h hasta la ebullición. Para el tratamiento se añadió a la preparación con enfriamiento con TFH (12 ml) y H₂O (5 ml) y se siguió agitando durante 30 min. La preparación se filtró a través de una frita con tierra de diatomeas (2 cm), se enjuagó posteriormente con diclorometano (50 ml) y cloroformo (50 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con cloroformo/metanol (20:1,9:1).

Rendimiento: 70 mg (28 %)

RMN de 1H (DMSO-d₆): 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-butil-4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilmetil)4-cloro-bencenosulfonamida

El compuesto del título del paso anterior (65,0 mg, 0,225 mmol) se disolvió bajo argón en THF abs. (5 ml) y se mezcló con trietilamina (33,5 µl, 0,247 mmol). A continuación se añadió a la preparación cloruro de ácido 4-clorobencenosulfónico (52,0 mg, 0,247 mmol). La preparación se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se recogió en éster acético (10 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 ml) y solución saturada de NaCl (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad al vacío.

Rendimiento: 103 mg (98 %)

RMN de 1H (DMSO-d₆): 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-Butil-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)metil)-4-clorobencenosulfonamida 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato

El compuesto del título del paso anterior (103 mg, 0,22 mmol) se disolvió en etanol caliente (3 ml). El ácido cítrico (42 mg, 0,22 mmol) se disolvió en etanol caliente (1 ml) y se añadió. La preparación se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró hasta sequedad al vacío. Rendimiento: 128 mg (88 %)

Punto de fusión: sólido poroso

RMN de 1H (DMSO-d₆): 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).

Ejemplo 20:

(-4-(Dimetilamino)-4-fenil-1-(4-fenilbutil)ciclohexil)metanol (diastereoisómero no polar)

a) Éster de etilo de ácido 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxílico

Una solución de etil-4-oxociclohexanocarboxilato (28,9 g, 169 mmol), etilenglicol (36,7 g, 33,0 ml, 592 mmol) y ácido

p-toluenosulfónico (380 mg, 2,0 mmol) en tolueno (90 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en éter (150 ml) y se lavó con agua y una solución al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio (en cada caso 150 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Ya que el producto en bruto (26,8 g) se produjo en forma pura, se pudo seguir haciendo reaccionar adicionalmente de forma directa.

5 Rendimiento: 26,8 g (74 %), aceite incoloro

b) Éster de etilo de ácido 8-(4-fenilbutil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxílico

10 Una solución 2,5 M de n-butil-litio (2,5 g, 15,7 ml, 39,2 mmol) se añadió gota a gota a -78 °C bajo argón lentamente a una solución de diisopropilamina (3,96 g, 5,50 ml, 39,2 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (50 ml). Para esto se añadieron gota sucesivamente 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1 H)pirimidona (DMPU, 10,0 g, 9,42 ml, 78,2 mmol) y una solución del compuesto del título del paso anterior (8,40 g, 39,2 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La solución de reacción se siguió agitando durante 2 h a esa temperatura, antes de que se añadiera gota a gota una solución de 1-bromo-4-fenilbutano (10,0 g, 47,0 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (50 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación se añadió solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con éter (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (17,7 g) se purificó mediante cromatografía instantánea (400 g, 20 x 7,5 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (9:1).

20 Rendimiento: 10,3 g (76 %), aceite incoloro

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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 (c, 2H, J = 7,1 Hz); 7,12-7,17 (m, 3H); 7,22-7,28 (m, 2H).

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

30 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,50 g, 67,0 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (100 ml) se añadió gota a gota bajo argón a 65 °C una solución del compuesto del título de paso anterior (10,2 g, 33,5 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (50 ml) y se agitó durante 3 h a esta temperatura, después de lo cual la reacción se había completado. La mezcla de reacción se mezcló después del enfriamiento con agua (4,5 ml) y solución de hidróxido de sodio 4 N (1,1 ml) y se separó por filtración del precipitado producido. El residuo se lavó con tetrahidrofurano (2 x 60 ml) y el filtrado se concentró al vacío. Ya que el producto se produjo en forma pura se pudo seguir haciendo reaccionar adicionalmente de forma directa.

35 Rendimiento: 9,44 g (93 %), aceite amarillo claro

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

40 d) 4-Hidroximetil-4-(4-fenilbutil)ciclohexanona

45 Un solución del compuesto del título del paso anterior (9,40 g, 30,9 mmol) en acetona (150 ml) se mezcló con ácido clorhídrico 1 N (32 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se ajustó con solución de hidróxido de sodio 1 N a pH 8 y se concentró al vacío. El residuo se mezcló con agua (50 ml) y a continuación se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Ya que el producto se produjo en forma pura se pudo seguir haciendo reaccionar adicionalmente de forma directa.

Rendimiento: 7,96 g (99 %), aceite amarillo claro

50 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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

55 Un solución del compuesto del título del paso anterior (7,95 g, 30,5 mmol) en diclorometano absoluto (100 ml) se mezcló tosillato de piridinio (100 mg) y etilviniléter (2,64 g, 3,51 ml, 36,6 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, la solución de reacción se lavó sucesivamente con solución al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio, agua (en cada caso 2 x 50 ml) y solución saturada de cloruro de sodio (50 ml). se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (8,87 g) se purificó mediante cromatografía instantánea (400 g, 20 x 7,5 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (9:1).

60 Rendimiento: 6,97 g (69 %), aceite incoloro

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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 (c, 1H, J = 5,3 Hz); 7,14-7,29 (m, 5H).

65

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

A una mezcla refrigerada con hielo de ácido clorhídrico 4 N (1,52 ml, 6,1 mmol) y metanol (1,7 ml) se añadió en primer lugar solución al 40 % de dimetilamina (3,74 ml, 24,2 mmol), después el compuesto del título del paso anterior (2,04 g, 6,1 mmol) y cianuro de potasio (953 mg, 14,6 mmol). La suspensión producida se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La suspensión se mezcló con agua (100 ml) y a continuación se extrajo con éter de dietilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 2,30 g (97 %), aceite amarillo claro

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

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

A una solución 2 M refrigerada con hielo de cloruro de fenilmagnesio (2,03 g, 7,4 ml, 14,8 mmol) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota bajo argón lentamente una solución del compuesto del título del paso anterior (mezcla de diastereoisómeros, 2,30 g, 5,9 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (30 ml) y a continuación se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con solución saturada de cloruro de amonio y agua (20 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con éter de dietilo (3 * 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se produjeron 2,73 g de producto en bruto como mezcla de diastereoisómeros, que se separó por completo mediante MPLC (LiChroprep Si60 15-25 µm, 230 g, 3,6 x 46 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1).

Diastereoisómero no polar:

Rendimiento: 918 mg (36 %), aceite amarillo claro

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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 (c, 1H, J = 5,3 Hz); 7,13-7,37 (m, 10H).

h) (-4-(Dimetilamino)-4-fenil-1-(4-fenilbutil)ciclohexil)metanol (diastereoisómero no polar)

Una solución del compuesto del título (diastereoisómero no polar) del paso anterior (469 mg, 1,1 mmol) en acetona (50 ml) se mezcló con ácido clorhídrico 2 N (2 ml) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se ajustó con solución de hidróxido de sodio 1 N a pH 8, se concentró al vacío, el residuo se recogió en agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (381 mg) se purificó mediante cromatografía instantánea (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

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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 de ¹³C (DMSO-d₆): 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.

EM-CL (método: ASCA-7MIN-80GRAD.M): m/z: [M+1]⁺ = 366,6, Rt 2,38 min.

Ejemplo 21:

(-4-(Dimetilamino)-4-fenil-1-(4-fenilbutil)ciclohexil)metanol (diastereoisómero polar)

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

En la etapa de síntesis del ejemplo 20, etapa g) se produjo en la separación cromatográfica también el diastereoisómero polar.

Diastereoisómero polar: 700 mg (27 %), aceite amarillo claro

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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 (c, 1H, J = 5,2 Hz); 7,09-7,38 (m, 10H).

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

Un solución del compuesto del título del paso anterior (622 mg, 1,42 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se mezcló con ácido acético glacial (3,0 ml) y agua (1,5 ml) y se agitó en primer lugar durante 8 h a reflujo. Ya que la reacción aún no

se había completado, se agitó durante una noche a 50 °C y a continuación de nuevo durante 8 h a reflujo. A pesar de que entonces la reacción todavía no se había completado totalmente, la solución de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió varias veces en tolueno (3 x 10 ml) y en cada caso se volvió a concentrar al vacío. El residuo se recogió en solución al 5 % de hidrógeno carbonato de sodio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las

5 fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Ya que el producto en bruto contenía todavía sustancia de partida, el mismo se separó mediante cromatografía instantánea (400 g, 20 x 7,5 cm) con acetato de etilo/metanol (4:1) (77 mg). En primer lugar se obtuvieron solo 245 mg del compuesto del título muy polar. Mediante el lavado de la columna con metanol (500 ml) se aisló producto adicional (220 mg).

10 Rendimiento: 465 mg (86 %), sólido blanco
 Punto de fusión: 123 °C
 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 0,90-1,03 (m, 2H); 1,11 (s a, 4H); 1,35-1,53 (m, 4H); 1,92 (s a, 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).
 15 RMN de ¹³C (DMSO-d₆): 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:

20 [4-Bencil-4-(dimetilaminometil)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina

Paso 1:

4-Bencil-1-(dimetilamino)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexanocarbonitrilo

25 A una mezcla de ácido clorhídrico 4 N (3 ml) y metanol (1,05 ml) se añadió con enfriamiento con hielo una solución acuosa al 40 % de dimetilamina (2,8 ml, 22,1 mmol), 4-bencil-4-((dimetilamino)metil)ciclohexanona (1,13 g, 4,60 mmol) y cianuro de potasio (0,70 g, 11,0 mmol). La mezcla se agitó durante 2 d a temperatura ambiente y a continuación después de la adición de agua (200 ml) se extrajo con éter (4 x 150 ml). Después de la concentración de la solución, el residuo se recogió en diclorometano (200 ml) y se secó con sulfato de magnesio durante una noche, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El nitrilo se obtuvo en forma de aceite, que cristalizó por completo.

Rendimiento: 1,06 g (77 %)
 35 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina

40 El compuesto del título del paso 1 (0,88 g, 2,94 mmol) se disolvió en THF (35 ml) y se mezcló gota a gota con enfriamiento con hielo con solución 2 M de cloruro de fenilmagnesio (5,1 ml, 10,2 mmol). La solución de reacción se calentó hasta la ebullición durante 8 h. Para el tratamiento se mezcló la solución con enfriamiento con hielo con solución al 20 % de NH₄Cl (0,6 ml) y agua (0,4 ml), se extrajo con éter (3 x 25 ml), la solución etérica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con EtOH/EE (1:20). Se obtuvieron 2 fracciones, conteniendo la fracción más polar (300 mg) según EMCL entre otras cosas la sustancia deseada.

Rendimiento: 90 mg (9 %)
 50 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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:

55 (4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-dimetil-amina

Paso 1:

Éster de etilo de ácido 5-ciano-2-oxo-5-fenil-ciclohexanocarboxílico

60 A una solución de cianuro de bencilo (35,6 g, 304 mmol) y éster de etilo de ácido bromopropiónico (126 g, 694 mmol) en tolueno seco (1070 ml) se añadieron a de 0 a 5 °C NaNH₂ (100 g, 2560 mmol) con agitación por porciones a lo largo de 3 h. A continuación se calentó hasta la ebullición durante 6 h (en primer lugar la reacción era exotérmica, de tal modo que se tuvo que retirar el baño de calentamiento temporalmente). A continuación se refrigeró la mezcla a 0 °C y se inactivó con una mezcla de ácido acético (240 ml) y agua (120 ml). La fase de tolueno se separó, la fase acuosa se extrajo con tolueno (2 x 200 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con solución de NaHCO₃ (2 x 200 ml) y agua (2

x 200 ml) y se secó con Na₂SO₄.
A continuación se retiró el disolvente al vacío.

Rendimiento: 70,8 g (86%), sólido marrón

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 1,25 (3 H, t); 2,24 - 2,88 (6 H, m); 4,19 (2 H, c); 7,50 (5 H, m).

Paso 2:

10 4-Oxo-1-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

El compuesto del título del paso 1 (70,8 g, 261 mmol) se calentó en una mezcla de ácido acético (810 ml) y ácido clorhídrico concentrado (354 ml) durante 3,5 h con control de DC hasta la ebullición. A continuación, la mezcla se enfrió a de 0 a 5 °C, se diluyó con agua (1 l), se saturó con NaCl y se extrajo en frío con éster acético (3 x 300 ml). La

15 fase de éster acético se lavó con agua y se concentró al vacío. El residuo sólido se disolvió de nuevo en éster acético, se lavó con solución de NaHCO₃ y se concentró hasta sequedad.

Rendimiento 43,3 g (83 %), sólido amarillo

El residuo se empleó sin purificación adicional para la reacción con etilenglicol.

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 2,41 (6 H, m); 2,71 (2 H, m); 7,40 (3 H, m); 7,60 (2 H, m).

RMN de ¹³C (DMSO-d₆): 35,3; 38,1; 42,3; 121,7; 125,6; 128,2; 129,0; 139,2; 206,7.

Paso 3:

25 8-Fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo

El compuesto del título del paso 2 (43,3 g, 217 mmol) y etilenglicol (27,4 g, 435 mmol) se cocieron en tolueno (430 ml) con adición de ácido p-toluenosulfónico (1,87 g, 10,9 mmol) en el separador de agua durante 3 h a reflujo.

30 Después del final de la reacción se refrigeró, se lavó con solución de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

Rendimiento: 48,8 g (96%), sólido

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

RMN de ¹³C (DMSO-d₆): 32,1; 34,0; 42,5; 63,8; 106,1; 122,1; 125,5; 128,0; 128,9; 139,9.

35

Paso 4:

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

40 A una mezcla de LiAlH₄ (1,87 g, 49,3 mmol) en THF seco (25 ml) se añadió gota a gota bajo gas protector lentamente una solución del compuesto del título del paso 3 (10,0 g, 41,1 mmol) en THF seco (70 ml). A continuación se agitó durante 3 h a reflujo. Después del enfriamiento de la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo se añadió gota a gota una solución de agua (1,87 ml, 104 mmol) diluida con algo de THF y se siguió agitando durante 10 min. Después se añadió gota a gota NaOH acuoso al 15 % (1,87 ml, 8,17 mmol) diluido con algo de THF y a continuación se añadió

45

de nuevo agua (5,6 ml). El precipitado formado se filtró a través de tierra de diatomeas y se retiró el disolvente al vacío. Como residuo quedó la amina.

Rendimiento: 7,96 g, (78 %), aceite amarillo

50 RMN de ¹³C (DMSO-d₆): 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-il)-metil)-amina

55

El compuesto del título del paso 4 (5,40 g, 21,8 mmol) se disolvió en acetonitrilo (150 ml), produciéndose una solución turbia. Se añadió solución acuosa al 37 % de formalina (30,6 ml, 407 mmol). La preparación se agitó a TA durante 20 min y a continuación se mezcló con cianoborohidruro de sodio (5,76 g, 91,7 mmol). La reacción se siguió mediante DC en cloroformo/metanol (9:1). Después de 4 h se ajustó la solución con ácido acético a pH 7 y se concentró al vacío.

60 El residuo se recogió en cloroformo, se lavó con solución de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía instantánea con cloroformo/metanol (50:1→20:1→9:1).

Rendimiento: 5,40 g (67 %)

65 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

Paso 6:

4-Dimetilaminometil-4-fenil-ciclohexanona

- 5 El compuesto del título del paso 5 (5,40 g, 19,6 mmol) se disolvió en H₂SO₄ al 5 % (300 ml) y se agitó a TA durante 1 d. A continuación se lavó la solución tres veces con éter y se desechó la fase de éter. La fase acuosa se alcalinizó con enfriamiento con hielo con NaOH 5 N y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se lavó con algo de agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

- 10 Rendimiento: 4,89 g (100 %)
RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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:

- 15 1-Dimetilamino-4-dimetilaminometil-4-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

- A una mezcla de ácido clorhídrico 4 N (5 ml) y metanol (3 ml) se añadió gota a gota con enfriamiento con hielo una solución acuosa al 40 % de dimetilamina (12,8 ml, 21,1 mmol). A continuación se añadieron sucesivamente el compuesto del título del paso 6 (4,89 g, 21,1 mmol) y KCN (3,30 g, 50,7 mmol). La mezcla se agitó durante 3 d a TA. Para el tratamiento se mezcló la preparación con agua (10 ml) y se extrajo con éter de dietilo (3 x 20 ml). La fase de éter se concentró al vacío, el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

- 25 Rendimiento: 5,16 g (86 %)
RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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:

- 30 (4-Dimetilaminometil-1,4-difenil-ciclohexil)-dimetil-amina

- A una solución del compuesto del título del paso 7 (1,00 g, 3,5 mmol) en THF abs. (10 ml) se añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno y enfriamiento con hielo a 10 °C lentamente solución de cloruro de fenilmagnesio 2 M en THF (3,5 ml, 7,0 mmol). La solución se agitó durante 20 h a TA. A continuación se añadió solución de NH₄Cl al 20 % (5 ml) y agua (2 ml) y se extrajo la solución con éter (3x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 ml) y solución saturada de NaCl (2 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Mediante cromatografía instantánea del residuo con cloroformo/metanol (20:1) se obtuvo una sal del producto, que se liberó con NaOH 1 N, se extrajo con cloroformo, se secó sobre Na₂SO₄ y se liberó del disolvente al vacío. Rendimiento: 336 mg (28 %) de diastereómero no polar, sólido poroso RMN de ¹H (CDCl₃): 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:

- 45 (E)-N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero no polar)

- El compuesto del título del paso 8 (202 mg, 0,656 mmol) se dispuso en THF seco (20 ml) y se mezcló con TEA (97 µl, 0,702 mmol). A continuación se añadió cloruro de ácido cinámico (116 mg, 0,702 mmol). La preparación se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo de reacción, la preparación se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se recogió en éster acético (20 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 20 ml) y solución saturada de NaCl (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con cloroformo/metanol (20:1).

- 55 Rendimiento: 95 mg (33 %)
RMN de ¹H (DMSO-d₆): 1,61 (2 H, sa); 1,97 (5 H, sa); 2,45 (1 H, m); 2,49 (4 H, m); 2,94 (3 H, sa); 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).

Ejemplo 33:

- 60 (4-Bencil-4-((dimetilamino)metil)-N-metil-1-fenilciclohexanamina (diastereómero polar)

Paso 1:

4-Bencil-4-dimetilaminometil-1-metilamino-ciclohexanocarbonitrilo

- 65 A una solución refrigerada a 0 °C de ácido clorhídrico 4 N (6,6 ml) y metanol (4,00 ml) se añadió solución acuosa al 40 % de metilamina (15,3 ml, 121 mmol) y 4-bencil-4-((dimetilamino)metil)ciclohexanona (6,20 g, 25,3 mmol), disuelta

en metanol (25 ml). A continuación se mezcló la mezcla de reacción con cianuro de potasio (4,00 g, 60 mmol) y se agitó durante 5 d a temperatura ambiente. Para el tratamiento se diluyó la mezcla con agua (180 ml) y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad al vacío.

5 Rendimiento: 5,80 g (81 %)
RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

10 Paso 2:

(4-Bencil-4-((dimetilamino)metil)-N-metil-1-fenilciclohexanamina (diastereómero polar)

15 Se mezclaron fenil-litio (33 ml, 60 mmol), solución 1,8 M en éter de dibutilo) bajo argón y a temperatura ambiente gota a gota con una solución del compuesto del título del paso 1 (5,70 g, 20 mmol) en éter de dietilo (60 ml). A este respecto se calentó la mezcla de reacción a 35 °C y precipitó un sólido. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 30 min, a continuación se hidrolizó en el baño de hielo con solución al 20 % de NH₄Cl (40 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con cloroformo/metanol (20:1→9:1→1:1→1 % TEA).

20 El diastereómero polar se obtuvo de forma limpia. El diastereómero no polar se aisló de forma impurificada. Rendimiento: 1,40 g (21 %), diastereómero polar:
RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

25

Ejemplo 34:

(1-Bencil-4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-metil-dimetil-amina (diastereómero polar)

30 Una solución del compuesto del título del ejemplo 33 (1,40 g, 4,16 mmol) y formalina (5,8 ml, solución acuosa al 37 %) en acetonitrilo (40 ml) se mezcló por porciones con cianoborohidruro de sodio (1,03 g, 16,6 mmol) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió ácido acético concentrado hasta la reacción neutra y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Para el tratamiento se retiró el disolvente al vacío, el residuo se recogió en NaOH 2 N (40 ml) y a continuación se extrajo con éter (3 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con acetato de etilo (metanol→metanol + 2 % de TEA).

35

Rendimiento: 200 mg (14 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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);

40

2,11 (2 H, m); 2,25 (6 H, s); 2,58 (2 H, m); 7,19 (10 H, m).

Ejemplo 37:

45 [4-(Dimetilaminometil)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)

A una solución del compuesto del título ejemplo 23, paso 7 (1,00 g, 3,5 mmol) en THF abs. (10 ml) se añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno y enfriamiento con hielo a 0-10 °C lentamente solución de cloruro de fenilmagnesio 2 M en THF (3,5 ml, 7,0 mmol). La solución se agitó durante 20 h a TA. A continuación se añadió solución de NH₄Cl al 20 % (5 ml) y agua (2 ml) y se extrajo la solución con éter (3x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 ml) y solución saturada de NaCl (2 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La cromatografía instantánea del residuo con cloroformo/metanol (20:1→9:1→4:1→1:1→1:1 + 1 % NH₃→MeOH + 1 % NH₃) dio con 20:1 el clorhidrato de diastereoisómero no polar, que se liberó con NaOH 1 N, se extrajo con cloroformo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Con MeOH + 1 % de NH₃ se obtuvo el diastereoisómero polar. Ya que el primer espectro en este caso señalaba también a una sal, se liberó también el diastereoisómero polar con NaOH 1 N, se extrajo con cloroformo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

55

Rendimiento: 81 mg (7 %), diastereoisómero polar, sólido poroso

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 1,59 (2 H, ancho); 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).

60

Ejemplo 42:

(E)-N-[[4-Dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-3-fenil-acrilamida (diastereómero polar)

65

Paso 1:

4-Dimetilamino-4-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanocarbaldehído

- 5 A una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (6,58 g, 19,2 mmol) en THF abs. (25 ml) se añadió gota a gota a 0 °C bajo argón K₂OtBu (2,15 g, 19,2 mmol) disuelto en THF abs. (25 ml). La solución roja producida se mezcló después de 30 min a 0 °C con una solución de 4-dimetil-amino-4-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanona (3,0 g, 12,76 mmol) en THF abs. (25 ml) y se agitó durante una noche a TA. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se mezcló con ácido sulfúrico 1 M (50 ml) y se agitó durante 2 h. El precipitado producido a este respecto se separó y el filtrado (pH 1) se lavó con éter (6x 30 ml). La solución acuosa se ajustó con NaOH 5 N a pH 11 y se extrajo con éster acético (3x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 3,20 g (100 %), aceite marrón
mezcla de diastereómeros 1:1

- 15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

Paso 2:

- 20 4-Dimetilamino-4-(3-fluoro-fenil)-1-metil-ciclohexanocarbaldehído

- Una solución del compuesto del título del paso 1 (2,73 g, 10,95 mmol) en diclorometano abs. (50 ml) se mezcló a 0 °C bajo argón con *tert*-BuOK (1,47 g, 13,14 mmol) y yoduro de metilo (747 µl, 12 mmol). Después de 30 min se calentó la preparación a TA y a continuación se agitó durante una noche (precipitó un sólido). La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de NaCl (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y el residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/MeOH 20:1.

Rendimiento: 1,39 g (51 %)

- 30 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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:

- 35 4-Dimetilamino-4-(3-fluoro-fenil)-1-metil-ciclohexanocarbaldehidoxima

- Una solución del compuesto del título del paso 2 (1,38 g, 5,53 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (576 mg, 8,3 mmol) en etanol abs. (20 ml) se mezcló con Amberlyst A21 (3,9 g) y se agitó durante 16 h a TA. El intercambiador iónico se retiró mediante filtración, la solución se concentró y se alcalinizó el residuo con NaOH 1 N. La fase acuosa se extrajo con éster acético, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

Rendimiento: 1,54 g (100 %)

Paso 4:

- 45 [4-Aminometil-1-(3-fluoro-fenil)-4-metil-ciclohexil]-dimetil-amina

- Se suspendió hidruro de litio y aluminio (440 mg, 11,6 mmol) bajo argón en THF abs. (50 ml), se mezcló gota a gota con una solución del compuesto del título del paso 3 (1,54 g, 5,53 mmol) en THF abs. (20 ml) y se coció a reflujo durante 4 h. A continuación, la preparación se hidrolizó a 10 °C con agua (10 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El THF se retiró al vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 1 N y se extrajo con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío y el residuo remanente se separó mediante cromatografía instantánea con MeOH + 2 % de NH₃.

Rendimiento: 435 mg (30 %, diastereómero no polar)

- 55 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

Rendimiento: 510 mg (35 %, diastereómero polar)

- 60 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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-metil-ciclohexil]-metil]-3-fenil-acrilamida (diastereómero polar)

- 65 Una solución del compuesto del título del paso 4 (diastereómero polar) (250 mg, 0,94 mmol) y base de Hünig (169 µl, 1,0 mmol) en diclorometano abs. (10 ml) se mezcló con cloruro de ácido cinámico (166 mg, 1,0 mmol) y se agitó

durante 24 h a TA. La solución orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y el residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/MeOH 4:1.

- 5 Rendimiento: 295 mg (80 %), sólido poroso
 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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:

- 10 [4-(Butil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

Paso 1:

- 15 N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-butiramida

El compuesto del título del ejemplo 8 (308 mg, 1,0 mmol) se dispuso en THF abs. (15 ml) y se mezcló con TEA (165 µl, 1,2 mmol) y cloruro de butirilo (103 mg, 1,2 mmol, V= 124 µl). La preparación se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se recogió en éster acético (20 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2x 20 ml) y con solución saturada de NaCl (2x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con cloroformo/metanol (50:1).

- 25 Rendimiento: 206 mg (53 %)
 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 0,76 (3 H, t); 1,41 (2 H, c); 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:

- 30 [4-(Butil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

El compuesto del título del paso 1 (200 mg, 0,528 mmol) se disolvió en THF abs. (15 ml). Se añadió LiAlH₄ (39 mg, 1,06 mmol) bajo argón. La preparación se coció a reflujo durante 7 h. A continuación se refrigeró la preparación a temperatura ambiente, se mezcló con enfriamiento con hielo con THF (12 ml) y H₂O (5 ml) y se siguió agitando durante 30 min. La preparación se filtró a través de una frita con tierra de diatomeas y se lavó posteriormente con diclorometano (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío.

- 40 Rendimiento: 194 mg (100 %), aceite
 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 0,74 (3 H, t); 1,12 (4 H, m); 1,73 (4 H, ancho); 1,83 (6 H, s); 1,90 (3 H, s); 1,92 (1 H, s); 1,96 (2 H, ancho); 2,25 (4 H, ancho); 7,25 (2 H, m); 7,38 (8 H, m).

Ejemplo 49

- 45 [4-(Butil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)

El compuesto del título del ejemplo 9 (308 mg, 1,0 mmol) y butiraldehído (72 mg, 1,0 mmol, V= 89 µl) se dispusieron en acetonitrilo abs. (30 ml) y se mezclaron con cianoborohidruro de sodio (250 mg, 4,0 mmol). La preparación se agitó durante 45 min a temperatura ambiente, a continuación se mezcló con ácido acético concentrado (aproximadamente 500 µl) y se agitó durante otros 45 min a temperatura ambiente. Para el tratamiento se concentró la preparación al vacío hasta sequedad. El residuo se mezcló con NaOH 2 N y se extrajo con éter (3x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con cloroformo/metanol (9:1).

- 55 Rendimiento: 111 mg (30 %), aceite
 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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:

- 60 [4-(Bencil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

Paso 1:

N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-benzamida

- 65 El compuesto del título del ejemplo 8 (308 mg, 1,0 mmol) se dispuso en THF abs. (15 ml) y se mezcló con TEA (165 µl, 1,2 mmol) y cloruro de benzoilo (168 mg, 1,2 mmol, V= 147 µl). La preparación se agitó durante 16 h a temperatura

ambiente y a continuación se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se recogió en éster acético (20 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2x 20 ml) y solución saturada de NaCl (2x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con cloroformo/metanol (20:1).

5 Rendimiento: 169 mg (41 %)
RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

10 Paso 2:

[4-(Bencil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar) El compuesto del título del paso 1 (160 mg, 0,387 mmol) se disolvió en THF abs. (15 ml) y se mezcló con LiAlH₄ (29 mg, 0,775 mmol) bajo argón. La preparación se coció a reflujo durante 7 h y a continuación se refrigeró a temperatura ambiente. A la preparación se añadieron con enfriamiento con hielo THF (5 ml) y H₂O (5 ml) y se siguió agitando durante 30 min. La preparación se filtró a través de una frita con tierra de diatomeas y se lavó posteriormente con diclorometano (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío.

20 Rendimiento: 149 mg (97 %)
RMN de ¹H (DMSO-d₆): 1,78 (3 H, s); 1,85 (10 H, s); 2,33 (4 H, m); 3,14 (2 H, sa); 7,04-7,20 (4 H, m); 7,31 (2 H, m); 7,40 (9 H, m).

Ejemplo 51:

25 [4-(Bencil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)

Paso 1:

30 N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-benzamida

El compuesto del título del ejemplo 9 (308 mg, 1,0 mmol) se dispuso en THF abs. (15 ml) y se mezcló con TEA (165 µl, 1,2 mmol) y cloruro de benzoílo (168 mg, 1,2 mmol, V= 147 µl). La preparación se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se recogió en éster acético (20 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2x 20 ml) y solución saturada de NaCl (2x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con cloroformo/metanol (20:1). Rendimiento: 304 mg (74 %)
35 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

40 Paso 2:

[4-(Bencil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)

45 El compuesto del título del paso 1 (290 mg, 0,702 mmol) se disolvió en THF abs. (15 ml) y se mezcló con LiAlH₄ (52 mg, 1,40 mmol) bajo argón. La preparación se coció a reflujo durante 7 h y a continuación se refrigeró a temperatura ambiente. La preparación se filtró a través de una frita con tierra de diatomeas y se lavó posteriormente con diclorometano (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío.

50 Rendimiento: 250 mg (89 %)
RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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, ancho); 3,25 (2 H, sa); 7,16-7,39 (15 H, m).

Ejemplo 66:

55 Ácido 2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-acético (diastereómero polar)

Paso 1:

60 Éster de *terc*-butilo de ácido[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-acético

Una solución del compuesto del título del ejemplo 9 (246 mg, 0,8 mmol) y éster de *terc*-butilo de ácido bromoacético (132 µl, 0,9 mmol) en DMF abs. (10 ml) se mezcló con carbonato de potasio (124 mg, 0,9 mmol) y se agitó durante 20 h a TA. A continuación se retiró el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2x 10 ml) y solución saturada de NaCl (2x 10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La solución orgánica se concentró al vacío y el residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/MeOH 20:1.

Rendimiento: 133 mg (39 %)

RMN de ^1H (CDCl_3): 1,44 (9 H, s); 1,78 (2 H, sa); 1,95 (2 H, sa); 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).

5 Paso 2:

Ácido 2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-acético (diastereómero polar)

10 El compuesto del título del paso 1 (130 mg, 0,3 mmol) se disolvió en anisol (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (2,5 ml) y se agitó durante 20 h a TA. A continuación se concentró al vacío hasta sequedad, el residuo sólido se agitó con NaOH 1 N, el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío.

Rendimiento: 69 mg (63 %)

Punto de fusión: 270-273 °C

15 RMN de ^1H (DMSO-d_6): 1,70 (3 H, sa); 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).

Basándose en una instrucción como se ha descrito en el ejemplo 66 se obtuvieron, con la excepción de que se usaron los eductos indicados en la Tabla 1-1, el siguiente compuesto.

20

Tabla 1-1:

EJ. n.º	Educto	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
67	Ej. 8	Ácido 2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-acético (diastereómero no polar)	63 (367)

Ejemplo 68

25 [1-(4-Metoxifenil)-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

Paso 1:

30 [8-(4-Metoxi-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-dimetil-amina

Se dispusieron magnesio (3,65 g, 150 mmol) y un cristal de yodo en atmósfera de nitrógeno y se calentaron. A continuación se añadió éter abs. (10 ml) y se añadió gota a gota una solución de 4-bromoanisol (18,8 ml, 150 mmol) en éter abs. (150 ml) de tal modo que el éter llegó ligeramente a ebullición. La solución producida se siguió agitando durante 1 h a TA y a continuación se mezcló a TA gota a gota con una solución de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (10,5 g, 50,0 mmol) en THF abs. (100 ml), calentándose la solución durante la adición hasta ebullición a 37-40 °C. Precipitó un precipitado de la solución y la preparación se agitó durante una noche a TA. La solución se mezcló con enfriamiento con hielo con solución de NH_4Cl (150 ml), las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo tres veces con éter, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La cromatografía instantánea del residuo con acetato de etilo/metanol (20:1→9:1→4:1→1:4→MeOH) dio el producto deseado.

40

Rendimiento: 6,80 g (47 %)

Paso 2:

45 4-Dimetilamino-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexanona

El compuesto del título del paso 1 (6,80 g, 23 mmol) se disolvió en éter (100 ml), se mezcló con H_2SO_4 al 5 % (100 ml) y la solución se agitó vigorosamente durante 2 d a TA. Las fases se separaron y se desechó la fase de éter. La fase acuosa se alcalinizó con NaOH 5 N con enfriamiento con hielo y se extrajo tres veces con éter, las fases orgánicas combinadas a continuación se lavaron con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.

50

Rendimiento: 4,20 g (73 %)

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

55

Paso 3:

4-Dimetilamino-4-(4-metoxi-fenil)-1-metilamino-ciclohexanocarbonitrilo

60 A una mezcla de ácido clorhídrico 4 N (1,98 ml) y metanol (2,3 ml) se añadió gota a gota con enfriamiento con hielo solución acuosa al 40 % de metilamina (3,50 ml, 4,01 mmol). A continuación se añadió una solución del compuesto del

título del paso 2 (2,00 mg, 8,09 mmol) en metanol (30 ml) y cianuro de potasio (1,32 g, 20,3 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 d y a continuación se extrajo después de la adición de agua (10 ml) con éter 4x. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío.

- 5 Rendimiento: 2,23 g (96 %), producto con impurezas, se siguió haciendo reaccionar en bruto
 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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, dc); 3,75 (3 H, d); 6,90 (2 H, d); 7,23 (2 H, dd).

Paso 4:

- 10 [1-(4-Metoxifenil)-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

Se dispuso fenil-litio (12,9 ml, 23,3 mmol), solución 1,8 M en éter de dibutilo) bajo argón y se mezcló a TA gota a gota con una solución del compuesto del título del paso 3 (2,23 g, 7,76 mmol) en éter de dietilo abs. (30 ml). A este respecto se calentó la mezcla de reacción a 35 °C y precipitó un sólido. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a reflujo (baño 50 °C), a continuación se hidrolizó en el baño de hielo (0-10 °C) con una solución al 20 % de NH₄Cl (20 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con éter (3x 50 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Mediante cromatografía instantánea (100 g de gel de sílice) con éster acético/metanol (20:1→9:1→MeOH→MeOH + 2 % NH₃) se obtuvo el diastereoisómero no polar en la fracción mixta con sustancia de partida y cetona y finalmente el diastereoisómero polar. La fracción mixta con diastereoisómero no polar se purificó mediante una nueva cromatografía instantánea con diclorometano/metanol (50:1→20:1→9:1→4:1).

- 25 Rendimiento: 232 mg (9 %), diastereoisómero no polar:
 RMN de ¹H (CDCl₃): 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

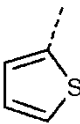
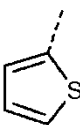
- 30 [1-(4-Metoxifenil)-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)



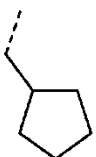
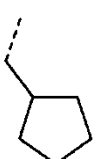
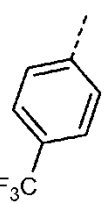
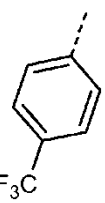
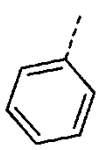
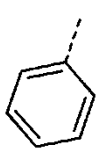
Durante la síntesis del compuesto del título del ejemplo 68 en el marco del paso 4 se pudo aislar también el diastereómero polar.

- 35 Rendimiento: 177 mg (7 %), diastereoisómero polar
 RMN de ¹H (CDCl₃): 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 Basándose en una instrucción como se describe en los ejemplos 68 y 69 se obtuvieron con la excepción de que se usaron los bromuros o los correspondientes reactivos de Grignard así como los carbonitrilos como se indica en la Tabla 1-2 los siguientes compuestos.

Tabla 1-2:

Carbonitrilos:				
8-Dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (CN-A)				
8-(Pirrolidin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (CN-B)				
EJ. n.º	R-Br/MgX	Carbonitrilo	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
38		(CN-A)	Dimetil-(4-metilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-amina (diastereómero no polar);	20 (315)
39		(CN-A)	Dimetil-(4-metilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-amina (diastereómero polar);	33 (315)

Carbonitrilos: 8-Dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (CN-A) 8-(Pirrolidin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (CN-B)				
EJ. n.º	R-Br/MgX	Carbonitrilo	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
46		(CN-A)	(1-Butil-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero no polar)	2 (289)
47		(CN-A)	(1-Butil-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero polar)	28 (289)
60		(CN-A)	[4-(Ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-metil-amina (diastereómero no polar)	8(315)
61		(CN-A)	[4-(Ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-metil-amina (diastereómero polar)	36 (315)
70		(CN-A)	Dimetil-(4-metilamino-4-fenil-1-[4-(trifluorometil)-fenil]-ciclohexil)-amina (diastereómero no polar)	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)-metil-amina (diastereómero polar)	8(335)
148		(CN-B)	(1,4-Difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-metil-amina (diastereómero no polar)	3 (335)

Ejemplo 74:

[4-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)

5 Una solución del compuesto del título del ejemplo 69 (111 mg, 0,33 mmol) y formalina (0,45 ml, solución acuosa al 37 %) en acetonitrilo (3 ml) se mezcló con cianoborohidruro de sodio (83 mg, 1,32 mmol) y se agitó durante 45 min a TA. A continuación se añadió ácido acético concentrado hasta la reacción neutra y se agitó durante 45 min a TA. Para el tratamiento se retiró el disolvente al vacío, el residuo se recogió en NaOH 2 N(5 ml) y a continuación se extrajo con éter (3x10 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó
10 mediante cromatografía instantánea con acetato de etilo/metanol (1:2→MeOH).

Rendimiento: 82 mg (71 %)

RMN de ¹H (CDCl₃): 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).

15

Ejemplo 75:

[4-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

20 Una solución del compuesto del título del ejemplo 68 (96 mg, 0,28 mmol) y formalina (0,39 ml, solución acuosa al 37 %) en acetonitrilo (3 ml) se mezcló con cianoborohidruro de sodio (72 mg, 1,15 mmol) y se agitó durante 45 min a TA. A continuación se añadió ácido acético concentrado hasta la reacción neutra y se agitó durante 45 min a TA. Para el tratamiento se retiró el disolvente al vacío, el residuo se recogió en NaOH 2 N (5 ml) y a continuación se extrajo con éter (3x10 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó
25 mediante cromatografía instantánea con acetato de etilo/metanol (2:1→1:1→1:1 + 2 % NH₃).

Rendimiento: 62 mg (62 %)

RMN de ¹H (CDCl₃): 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).

30

Basándose en una instrucción como se describe en los ejemplos 74 y 75 se obtuvieron con la excepción de que se usaron los eductos indicados en la Tabla 1-3 los siguientes compuestos.

Tabla 1-3:

EJ. n.º	Educto (EJ. n.º)	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
40	39	[4-(Dimetil-amino)-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar);	73 (329)
41	38	(4-Dimetilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero no polar);	69 (329)
58	46	(4-Butil-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero no polar)	27(303)
59	47	(4-Butil-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero polar)	79 (303)
62	60	[4-(Ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)	51 (329)
63	61	[4-(Ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)	86 (329)
72	71	[4-(Dimetil-amino)-4-fenil-1-[4-(trifluorometil)-fenil]-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar);	36 (391)
73	70	[4-Dimetilamino-4-fenil-1-[4-(trifluorometil)-fenil]-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)	68 (391)
151	147	(1,4-Difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero polar)	34 (349)
152	148	(1,4-Difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero no polar)	45 (349)

35

Ejemplo 76:

[4-[(1 H-indol-3-il-metilamino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

40 Paso 1:

4-Dimetilamino-4-fenil-ciclohexanocarbaldehído

A una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (25,7 g, 75,0 mmol) en THF abs. (100 ml) se añadió gota a gota a 0 °C bajo argón *tert*-BuOK (8,41 g, 75 mmol) disuelto en THF abs. (100 ml). La solución roja producida se mezcló después de 30 min a 0 °C con una solución de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona (10,9 g, 50,0 mmol) en THF abs. (100 ml) y se agitó durante una noche a TA. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se mezcló con ácido sulfúrico 1 N (150 ml) y se agitó durante 2 h. El precipitado reducido a este respecto se separó y el filtrado (pH 1) se lavó con éter (6x 100 ml). La solución acuosa se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con éster acético (3x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 11,6 g (100 %), aceite marrón
mezcla de diastereómeros 1:1

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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

Una solución del compuesto del título del paso 1 (11,6 g, 50,0 mmol) en diclorometano abs. (200 ml) se mezcló a 0 °C bajo argón con *tert*-BuOK (6,50 g, 58,0 mmol) y yoduro de metilo (3,42 ml, 55,0 mmol). Después de 30 min se calentó la preparación a TA y a continuación se agitó durante una noche (precipitó un sólido). La mezcla de reacción se lavó con agua y solución saturada de NaCl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y el residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/MeOH 20:1.

Rendimiento: 5,90 g (48 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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-ciclohexanocarbaldehidoxima

Una solución del compuesto del título del paso 2 (5,90 g, 24,0 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,50 g, 36,0 mmol) en etanol abs. (100 ml) se mezcló con Amberlyst A 21 (17,0 g) y se agitó durante 20 h a TA. El intercambiador iónico se retiró mediante filtración, la solución se concentró y se alcalinizó el residuo con NaOH 1 N. La fase acuosa se extrajo con éster acético, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

Rendimiento: 6,25 g (100 %)

Paso 4:

[4-Aminometil-4-metil-1-fenilciclohexil]-dimetil-amina

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (1,82 g, 48,0 mmol) bajo argón en THF abs. (200 ml), se mezcló gota a gota con una solución del compuesto del título del paso 3 (6,25 g, 24,0 mmol) en THF abs. (20 ml) y se coció a reflujo durante 4 h. A continuación, la preparación se hidrolizó a 20 °C con agua (10 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El THF se retiró al vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 1 N y se extrajo con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío y el residuo remanente se separó mediante cromatografía instantánea con MeOH + 1 % de NH₃.

Rendimiento: 1,44 g (24 %, diastereómero no polar)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

Paso 5:

[4-[(1 H-indol-3-il-metilamino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

Se disolvieron indol-3-aldehído (203 mg, 1,4 mmol) y el diastereómero no polar del paso 4 (345 mg, 1,4 mmol) en THF abs. (10 ml) se mezclaron con Na₂SO₄ (2,0 g) y se agitó durante 24 h a TA. A continuación se añadieron dicloroetano (10 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (423 mg, 2,0 mmol) y se agitó durante otras 24 h a TA. Para el tratamiento se retiró el disolvente al vacío, el residuo se mezcló con EE (20 ml), agua (20 ml) y ácido sulfúrico al 10 % (hasta pH 1) y se separaron las fases. La fase acuosa se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo tres veces con éster acético. Las

fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y el residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/MeOH 1:1 +1 % NH₃.

Rendimiento: 397 mg (76 %), sólido poroso

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 0,92 (3 H, s); 1,14 (2 H, m); 1,32 (2 H, m); 1,89 (8 H, sa); 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:

10 [4-[(1 H-indol-3-il-metil-amino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)

Se disolvieron 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 mezclaron con Na₂SO₄ (2,0 g) y se agitó durante 24 h a TA. A continuación se añadieron dicloroetano (10 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (423 mg, 2,0 mmol) y se agitó durante otras 24 h a TA. Para el tratamiento se retiró el disolvente al vacío, el residuo se mezcló con éster acético (20 ml), agua (20 ml) y ácido sulfúrico al 10 % (hasta pH 1) y se separaron las fases. La fase acuosa se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo tres veces con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y el residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/MeOH (1:1 +1 % NH₃).

20 Rendimiento: 370 mg (70 %)

Punto de fusión: 55-56 °C,

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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:

[4-[(1H-indol-3-il-metil-metil-amino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

Una solución del compuesto del título del ejemplo 76 (300 mg, 0,8 mmol) y formalina (1,2 ml, solución acuosa al 37 %) en acetonitrilo (10 ml) se mezclaron por porciones con cianoborohidruro de sodio (201 mg, 3,2 mmol) y se agitó durante 2 h a TA. A continuación se añadió ácido acético concentrado hasta la reacción neutra y se agitó durante 45 min a TA. Para el tratamiento se retiró el disolvente al vacío, el residuo se recogió en NaOH 2 N(10 ml) y a continuación se extrajo con éter (3x20 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/MeOH (1:1).

35 Rendimiento: 189 mg (56 %)

Según RMN y EMCM se trata a este respecto del compuesto de hidroximetilo, que se disolvió en NaOH 1 N (2 ml) y THF (2 ml) y se coció a reflujo durante 2 h. A continuación se extrajo con éter (2x 20 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con EE/MeOH (1:1 + 1 % NH₃).

40 Rendimiento: 119 mg (38 %)

RMN de ¹H (CDCl₃): 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-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)

Una solución del compuesto del título del ejemplo 77 (300 mg, 0,8 mmol) y formalina (1,2 ml, solución acuosa al 37 %) en acetonitrilo (10 ml) se mezclaron por porciones con cianoborohidruro de sodio (201 mg, 3,2 mmol) y se agitó durante 2 h a TA. A continuación se añadió ácido acético concentrado hasta la reacción neutra y se agitó durante 45 min a TA. Para el tratamiento se retiró el disolvente al vacío, el residuo se recogió en NaOH 2 N(10 ml) y a continuación se extrajo con éter (3x20 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo remanente se mezcló con EE/MeOH (1:1, 5 ml), a este respecto se produjo un sólido incoloro que se separó. Según RMN y EMCM se trataba a este respecto del compuesto de hidroximetilo.

La lejía madre se concentró (240 mg), se trataba también del compuesto de hidroximetilo. Rendimiento: 299 mg (89 %) El compuesto de hidroximetilo (240 mg, 0,57 mmol) se disolvió en NaOH 1 N (2 ml) y THF (2 ml) y se coció a reflujo durante 2 h. A continuación se extrajo con éter (2x 20 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con EE/MeOH (1:1 +1 % NH₃).

60 Rendimiento: 181 mg (82 %)

RMN de ¹H (CDCl₃): 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).

65

Ejemplo 80:

[3-[[[4-(Dimetil-amino)-1-metil-4-fenil-ciclohexil]-metil-metil-amino]-metil]-1H-indol-1-il]-metanol (diastereómero polar)

5 En el marco de la síntesis del ejemplo 79 se produjo el compuesto de hidroximetilo como producto intermedio.

Rendimiento: 299 mg (89 %)

RMN de ¹H (CDCl₃): 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).

10

Ejemplo 86:

[4-[[4,6-Bis(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

15 El compuesto del título del ejemplo 103 (200 mg, 0,31 mmol) se disolvió en una solución al 33 % de metilamina (2 ml) y se agitó en el microondas durante 30 min a 100 °C y 60 min a 120 °C. El precipitado producido se aspiró y se secó al vacío.

Rendimiento: 89 mg (64%)

Punto de fusión: 250-252 °C

RMN de ¹H (DMSO): 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).

20

Ejemplo 87:

[4-[[4-(4-Metoxi-fenoxi)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

25

30 En el marco de la síntesis del compuesto del título del ejemplo 86 se concentró la lejía madre al vacío y se purificó el residuo remanente mediante cromatografía instantánea con éster acético.

Rendimiento: 25 mg (15 %)

Punto de fusión: 181-182 °C

RMN de ¹H (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).

35

Basándose en una instrucción como se ha descrito en los ejemplos 86 y 87 se obtuvieron con la excepción de que se usaron los eductos como está indicado en la Tabla 1-4 los siguientes compuestos.

40

Tabla 1-4:

EJ n.º	Educto	Método según	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
90	Ej. 100	Ej. 86	[4-[[4,6-Bis(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)	13 (446)
91	Ej. 100	Ej. 87	[4-[[4-(4-Metoxi-fenoxi)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)	59 (539)

Ejemplo 94:

45 [4-(Dimetil-amino)-1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar);

Paso 1:

4-(Dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-1-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanol (diastereómero no polar y polar)

50

En una atmósfera de argón se añadió a una solución de escatol (1,00 g, 7,62 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (25 ml) a -78 °C lentamente n-butil-litio (8,39 mmol, 3,35 ml, 2,5 M en hexano). Se formó un precipitado incoloro. Después de 10 min se calentó la solución a temperatura ambiente. A continuación se introdujo en la mezcla de reacción durante aproximadamente 3 min dióxido de carbono. Se formó una solución incolora. Después de 5 min se

retiraron por completo los constituyentes volátiles a temperatura ambiente al vacío (temperatura de baño de agua, ≤ 30 °C). El residuo sólido incoloro se disolvió de nuevo en tetrahidrofurano absoluto (20 ml). La mezcla de reacción de color amarillo claro se refrigeró a -78 °C y se añadió gota a gota *tert*-butil-litio (8,39 mmol, 5,59 ml, 1,5 M en pentano). Se formó una solución de color naranja. Esta se agitó durante 1 h a -20 °C y después se refrigeró a -78 °C. A continuación se añadió gota a gota 4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona [1,97 g, 8,39 mmol, en tetrahidrofurano absoluto (20 ml)] y se agitó la solución producida durante 2 h. Después se añadió gota a gota la solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) a la mezcla de reacción, se agitó durante 10 min, la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante 20 min. Sobre esto se añadió una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 N (50 ml) y se agitó durante 10 min (ligera formación de gas). A continuación se basificó el valor de pH con la suspensión lechosa con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y solución de hidróxido de sodio 5 N (20 ml). Después de 10 min se separaron las fases. La fase orgánica contenía un sólido incoloro. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano/metanol 20 : 1 (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron. Los constituyentes volátiles se retiraron por completo al vacío. El polvo de color marrón claro restante se extrajo con etanol (5 x 75 ml). El residuo estaba compuesto en exclusiva del diastereoisómero no polar 6b/7b (450 mg (1,23 mmol, 16 %). Los extractos se concentraron hasta sequedad al vacío. El residuo se recogió en metanol (aproximadamente 30 ml). No se disolvió un sólido claro. Este se separó con ayuda de una frita y a continuación se secó al vacío. Se obtuvieron 980 mg (2,67 mmol, 35 %) de un polvo incoloro. El mismo estaba compuesto de dos diastereoisómeros.

La lejía madre se separó mediante 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 el 0,5 % de trietilamina, mejor comenzar con triclorometano/etanol 100 :1]. Las fracciones obtenidas de los dos diastereoisómeros se tuvieron que recrystalizar a partir de metanol. Se obtuvieron 93 mg (0,25 mmol, 3 %) del diastereoisómero no polar (punto de fusión 197 - 202 °C) y 146 mg (0,40 mmol, 5 %) del diastereoisómero polar (179 - 188 °C).

RMN de ^{13}C { ^1H } (101 MHz, DMSO- D_6 , δ ppm, diastereoisómero no polar): 9,5 (1 C), 28,4 (2 C), 32,5 (2 C), 37,8 (2 C), 58,2 (1 C, a), 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, a), 142,7 (1 C, d), J = 5 Hz), 161,9 (1 C, d, J=242 Hz)

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

Paso 2:

1-(3-Fluorofenil)-4-(1 H-indol-2-il)-7,7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptanofluoruro

El alcohol del paso 1 (ambos diastereoisómeros, 2,20 g, 6,00 mmol) se suspendió a -78 °C en diclorometano absoluto (50 ml). Se añadieron sucesivamente trietilamina (3,65 g, 36,02 mmol, 4,99 ml, 0,73 g/ml), de DMAP (16 mg, 0,12 mmol) y DAST (2,90 g, 18,01 mmol, 2,36 ml, 1,23 g/ml). La solución se agitó durante 1 h a -78 °C. A continuación se calentó la mezcla de reacción en el intervalo de 10 h (durante una noche) a temperatura ambiente. Después se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y se agitó durante 15 min (hasta que hubo finalizado la formación de gas). A continuación se añadió solución de hidróxido de sodio (5 N, 20 ml) y se agitó durante 10 min. Las fases se separaron.

La fase orgánica marrón rojizo se concentró al vacío hasta sequedad. A continuación se disolvió el sólido marrón obtenido en metanol (50 ml).

La fase acuosa se concentró así mismo al vacío hasta sequedad. El residuo claro se extrajo con metanol (5 x 75 ml).

Las soluciones combinadas de metanol se concentraron al vacío hasta sequedad. El residuo se extrajo primero con diclorometano (2 x 30 ml) y después con metanol (5 x 75 ml). Quedó un sólido claro.

Los extractos de metanol se concentraron al vacío hasta sequedad. Quedaron 1,20 g (3,26 mmol, 54 %) del producto en forma de sólido claro.

Los extractos de diclorometano se concentraron al vacío hasta sequedad. El residuo se recogió en metanol (5 ml) y se dejó reposar. Precipitó un sólido blanco. Así se obtuvieron otros 0,43 g (1,16 mmol, 19 %) del producto (punto de fusión 175 °C). RMN del ^{13}C { ^1H } (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 = 2Hz), 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)

Paso 3:

[4-(Dimetil-amino)-1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar);

El compuesto del título del paso 2 (500 mg, 1,36 mmol) se suspendió en acetonitrilo/metanol (1 :1,20 ml). A continuación se añadió dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano, 14 ml, 27,15 mmol) y se agitó durante 2 d a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 6 h a 80 °C (temperatura de baño de aceite), a continuación se aplicó sobre gel de sílice grueso y se separó mediante cromatografía instantánea [gel de sílice 60 (150 g); triclorometano/etanol 50 : 1 (1000 ml), 19:1 (500 ml), 9: 1 (1000 ml), en cada caso 0,5 % de trietilamina], en primer lugar se aisló el diastereoisómero no polar. Además se aislaron 250 mg de una mezcla de sólidos. La mezcla de sólidos se disolvió en metanol (10 ml), se añadieron 50 mg de hidróxido de potasio y se agitó durante 10 min. Los constituyentes volátiles se retiraron por completo al vacío. El residuo claro se extrajo con éster acético (3 x 20 ml). Los extractos se liberaron de los constituyentes volátiles al vacío. Se aislaron 135 mg (0,34 mmol, 25 %) del diastereoisómero polar (punto de fusión 65-73 °C).
 RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, DMSO-*D*₆, δ ppm, diastereoisómero polar): 10,7 (1 C), 28,8 (2 C, a), 29,3 (2 C, a), 37,7 (2 C), 38,7 (2 C), 58,7 (1 C, a), 60,5 (1 C, a), 107,0 (1 C, a), 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, a), 128,9 (1 C, d), J = 8 Hz), 129,0 (1 C), 132,5 (1 C, sa), 134,5 (1 C), 141,4 (1 C, a), 161,9(1 C, d), J = 243 Hz)

Ejemplo 97:

[4-(Dimetil-amino)-1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

Durante la síntesis del compuesto del título del ejemplo 94 paso 3 se produjo también el diastereómero no polar. Se aislaron 152 mg (0,39 mmol, 29 %) (punto de fusión 126-132 °C).

RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm, diastereoisómero no polar): 10,7 (1 C), 29,6 (2 C, a), 29,7 (2 C, a), 37,8 (2 C), 38,7 (2 C), 60,0 (1 C, a), 60,6 (1 C, a), 107,0 (1 C, a), 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, a), 129,1 (1 C), 129,1 (1 C, d), J = 6 Hz), 132,2 (1 C, a), 134,6 (1 C), 140,4 (1 C, a), 162,2 (1 C, d), J = 242 Hz)

Basándose en una instrucción como se ha descrito en los ejemplos 94 y 97 se obtuvieron los siguientes compuestos con la excepción de que se usaron los eductos como está indicado en la Tabla 1-5.

Tabla 1-5:

Indoles: escatol 5-fluoro-3-metil-1H-indol (IN-A) Cetonas: 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (BB-A) 4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (BB-B) 4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)ciclohexanona (BB-C)					
EJ . n.º	Indol	Cetona	Amina	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
35	escatol	BB-A	dimetilamina,	[4-(dimetil-amino)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)	27(376)
36	escatol	BB-A	dimetilamina,	[4-(dimetil-amino)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)	25(376)
53	escatol	BB-A	pirrolidina	diclorhidrato de dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-amina (diastereómero polar)	17(402)
54	escatol	BB-A	pirrolidina	dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-amina (diastereómero no polar)	48(402)
56	escatol	BB-A	azetidina	[4-(azetidín-1-il)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)	19(388)
82	escatol	BB-A	metilamina	[4-(dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-metil-amina (diastereómero polar)	26(362)
83	escatol	BB-A	metilamina	[4-(dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-metil-amina (diastereómero no polar)	22(362)
84	escatol	BB-A	bencilamina	bencil-[4-(dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-amina; ácido 2-hidroxi-propan-1,2,3-tricarboxílico	12(438)
95	escatol	BB-B	azetidina	4-(azetidín-1-il)-1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero no polar)	33(406)

Indoles: escatol 5-fluoro-3-metil-1H-indol (IN-A) Cetonas: 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (BB-A) 4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (BB-B) 4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)ciclohexanona (BB-C)					
EJ . n.º	Indol	Cetona	Amina	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
96	escatol	BB-B	azetidina	4-(azetidín-1-il)-1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero polar)	4(406)
108	escatol	BB-B	pirrolidina	1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero no polar)	36(420)
109	escatol	BB-B	pirrolidina	1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar)	29(420)
110	escatol	BB-B	metilamina	[1-(3-fluorofenil)-4-metilamino-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetilamina	10(380)
111	escatol	BB-A	piperidina	dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-piperidin-1-il-ciclohexil]-amina (diastereómero no polar)	23(416)
112	escatol	BB-B	piperidina	[1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-piperidin-1-il-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar)	4(434)
133	escatol	BB-B	piperidina	[1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-piperidin-1-il-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero no polar)	35(434)
113	IN-A	BB-A	dimetilamina,	[4-(dimetil-amino)-4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar)	41(394)
125	IN-A	BB-A	dimetilamina,	[4-(dimetil-amino)-4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero no polar)	27(394)
126	IN-A	BB-A	pirrolidina	[4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero no polar)	42(420)
132	IN-A	BB-A	pirrolidina	[4-(5-fluoro-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-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-(3-fluorofenil)-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar)	55(406)
135	IN-A	BB-B	azetidina	[4-(azetidín-1-il)-4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-(3-fluorofenil)-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero no polar)	28(406)
136	IN-A	BB-A	morfolina	[4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-4-morfolin-4-il-1-fenil-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar)	30(436)
140	IN-A	BB-A	morfolina	[4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-4-morfolin-4-il-1-fenil-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero no polar)	15(436)
137	IN-A	BB-A	metilamina	[4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-4-metilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero no polar)	11(380)
138	IN-A	BB-A	metilamina	[4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-4-metilamino-1-fenil-ciclohexil]-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 no polar)	46(368)
159	IN-A	BB-B	ciclohexilmetilamina	[4-(ciclohexil-metilamino)-1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero no polar)	43(462)
160	IN-A	BB-B	ciclopentilamina	[4-(ciclopentilamino)-1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero no polar)	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)

Indoles: escatol 5-fluoro-3-metil-1H-indol (IN-A) Cetonas: 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (BB-A) 4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexanona (BB-B) 4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)ciclohexanona (BB-C)					
EJ · n.º	Indol	Ceto na	Amina	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
					- Me)
16 2	IN-A	BB-B	4-aminopiridina	[1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-(piridin-4-ilamino)-ciclohexil]- dimetil-amina	5 (443)
* para el último paso.					

Basándose en una instrucción como se describe en el ejemplo 86, con la excepción de que se usaron aminas y eductos, tal como se indica en la Tabla 1-6 y se trabajó en el caso de aminas de mayor punto de ebullición también sin disolvente, se obtuvieron los siguientes compuestos.

5

Tabla 1-6:

EJ · n.º	Educ to	Amina	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
12 9	Ej. 91	piperidina	dimetil-[4-[metil-(4-metilamino-6-piperidin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]-1,4-difenil -ciclohexil]-amina (diastereómero polar)	89 (500)
14 1	Ej. 87	anilina	[4-[(4-anilino-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-di metil-amina (diastereómero no polar)	38 (508)
14 2	Ej. 91	<i>N</i> -isopropilmetil amina	[4-[[4-(isopropil-metil-amino)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-dife nil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)	44 (488)
14 3	Ej. 91	anilina	[4-[(4-anilino-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-di metil-amina (diastereómero polar)	84 (508)
14 4	Ej. 91	bencilamina	[4-[[4-(bencilamino)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]- dimetil-amina (diastereómero polar)	90 (522)
14 5	Ej. 91	butilamina	[4-[(4-butilamino-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]- dimetil-amina (diastereómero polar)	86(48 8)

Ejemplo 100:

10 [4-[[4,6-bis(4-metoxi-fenoxi)-[1,3,5]-triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)

Una solución del compuesto del título del ejemplo 9 (616 mg, 2,0 mmol) y 4-metoxifenilcianato (895 mg, 6,0 mmol) en acetona abs. (20 ml) se agitó durante 3 d a TA. A continuación se retiró el disolvente al vacío y el residuo remanente se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/MeOH (20:1).

15

Rendimiento: 1,16 g (92 %)

RMN de ¹H (CDCl₃): 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).

Ejemplo 103:

20

[4-[[4,6-Bis(4-metoxi-fenoxi)-[1,3,5]-triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

25

Una solución del compuesto del título del ejemplo 8 (154 mg, 0,5 mmol) y 4-metoxifenilcianato (224 mg, 1,5 mmol) en acetona abs. (10 ml) se agitó durante 3 d a TA. A continuación se retiró el disolvente al vacío y se purificó el residuo remanente mediante cromatografía instantánea con éster acético/ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 226 mg (72 %)

RMN de ¹H (CDCl₃): 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).

30

Basándose en una instrucción como se describe en el ejemplo 24 se obtuvieron con la excepción de que se usaron reactivos de acilación o sulfonilación y aminas como se indica en la Tabla 1-7, los siguientes compuestos.

5

Tabla 1-7:

EJ n.º	Amina	Reactivo	Producto	Cy (%) / EM (m/ z)
25	Ej. 8	Cloruro de acetilo	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-acetamida (diastereómero no polar)	68 (35 1)
26	Ej. 9	cloruro de metanosulfonilo	amida de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-metanosulfónico (diastereómero polar)	36 (38 7)
27	Ej. 9	cloruro de ácido cinámico	(E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero polar)	90 (43 9)
28	Ej. 9	Cloruro de acetilo	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-acetamida (diastereómero polar)	65 (35 1)
29	Ej. 8	bencilisocianato	3-bencil-1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-1-metil-urea (diastereómero no polar)	79 (44 2)
30	Ej. 9	bencilisocianato	3-bencil-1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-1-metil-urea (diastereómero polar)	88 (44 2)
31	Ej. 8	etilisocianato	1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-etil-1-metil-urea (diastereómero no polar)	60 (38 0)
32	Ej. 9	etilisocianato	1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-etil-1-metil-urea (diastereómero polar)	100 (38 0)
43	Ej. 42, paso 4 (no polar)	cloruro de ácido cinámico	(E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-3-fenil-acrilamida (diastereómero no polar)	96 (39 5)
44	Ej. 42, paso 4 (no polar)	cloruro de (E)-2-feniletanosulfonilo	amida de ácido (E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-2-fenil-etanosulfónico (diastereómero no polar)	68 (43 1)
45	Ej. 42, paso 4 (polar)	cloruro de (E)-2-feniletanosulfonilo	amida de ácido (E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-2-fenil-etanosulfónico (diastereómero polar)	66 (43 1)
52	Ej. 9	cloruro de difenilacetilo	N-[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N-metil-2,2-difenil-acetamida (diastereómero polar)	23 (33 7)
57	Ej. 8	cloruro de metanosulfonilo	amina de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-metanosulfónico (diastereómero no polar)	15 (38 7)
64	Ej. 60	cloruro de ácido cinámico	(E)-N-[4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero no polar)	75 (44 5)
65	Ej. 61	cloruro de ácido cinámico	(E)-N-[4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero polar)	63 (44)

EJ n.º	Amina	Reactivo	Producto	Cy (%) / EM (m/ z)
				5)
81	Ej. 82	cloruro de ácido cinámico	(E)-N-[4-(dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil)-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero polar)	17 (49 2)
88	Ej. 8	clorhidrato de cloruro de ácido nicotínico	amida de ácido N-[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N-metil-piridin-3-carboxílico (diastereómero no polar)	58 (41 4)
92	Ej. 9	cloruro de ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	amida de ácido N-[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N,1-dimetil-1-H-pirazol-3-carboxílico (diastereómero polar)	93 (41 7)
98	Ej. 8	cloruro de 3-trifluorometil-benzoílo	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-(trifluorometil)-benzamida (diastereómero no polar)	43 (48 1)
99	Ej. 9	cloruro de 3-(trifluorometil)benzoílo	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-(trifluorometil)-benzamida (diastereómero polar)	67 (48 1)
104	Ej. 8	cloruro de ácido 4-metoxi-fenil-carboxílico	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-4-metoxi-N-metil-benzamida (diastereómero no polar)	59 (44 3)
105	Ej. 9	cloruro de ácido 4-metoxi-fenil-carboxílico	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-4-metoxi-N-metil-benzamida (diastereómero polar)	90 (44 3)
116	Ej. 8	cloruro de 3-fluorobenzoílo	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-fluoro-N-metil-benzamida (diastereómero no polar)	49 (43 1)
117	Ej. 9	cloruro de 3-fluorobenzoílo	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-fluoro-N-metil-benzamida (diastereómero polar)	84 (43 1)
165	Ej. 9	cloruro de ácido ciclohexanocarboxílico	amida de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-ciclohexanocarboxílico (diastereómero polar)	50 (41 9)
166	Ej. 9	cloruro de ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	amida de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-tetrahidropiran-4-carboxílico (diastereómero polar)	30 (42 1)
169	Ej. 9	cloruro de ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico	amida de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N,1-dimetil-piperidin-4-carboxílico (diastereómero polar)	79 (43 4)

Basándose en una instrucción como se describe en el ejemplo 48, paso 2 se obtuvieron, con la excepción de que se usaron las amidas como se indica en la Tabla 1-8, los siguientes compuestos.

5

Tabla 1-8:

<p>BB-1: N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-nicotinamida Una solución del compuesto del título del ejemplo 9 (308 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (334 µl, 2,4 mmol) en THF abs. (15 ml) se mezcló con clorhidrato de cloruro de ácido nicotínico (214 mg, 1,2 mmol) y se agitó durante 3 d a TA. A continuación se retiró el disolvente al vacío, el residuo remanente se disolvió en éster acético, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/MeOH 1:1. Rendimiento: 300 mg (73 %), sólido poroso RMN de ¹H (DMSO): 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).</p>

EJ. n.º	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 no polar)	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 no polar)	67 (403)
106	Ej. 105	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-[(4-metoxifenil)-metil]-amina (diastereómero polar)	85 (429)
107	Ej. 104	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-[(4-metoxifenil)-metil]-metil-amina (diastereómero no polar)	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 no polar)	42 (467)
118	Ej. 116	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-[(3-fluorofenil)-metil]-metil-amina (diastereómero no polar)	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-(tetrahidro-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:

2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-etanol (diastereómero polar)

5

Paso 1:

éster de metilo de ácido [(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-acético

10 El compuesto del título del ejemplo 9 (463 mg, 1,50 mmol) se dispuso en DMF abs. (10 ml) y se mezcló con carbonato de potasio (347 mg, 1,65 mmol) y éster de metilo de ácido bromoacético (157 µl, 1,65 mmol). La preparación se agitó durante 3 d a temperatura ambiente y a continuación se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se recogió en diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y solución saturada de NaCl (50 ml), a continuación se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/metanol (9:1).

15

Rendimiento: 338 mg (59 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

20

Paso 2:

2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-etanol (diastereómero polar)

25 El compuesto del título del paso 1 (322 mg, 0,85 mmol) se disolvió en THF abs. (15 ml), se mezcló con LiAlH₄ (64 mg, 1,69 mmol) bajo argón y se coció durante 3 h a reflujo. A continuación se refrigeró la preparación a temperatura ambiente, se mezcló con enfriamiento con hielo con THF (10 ml) y H₂O (5 ml) y se siguió agitando durante 30 min. La preparación se filtró a través de una frita con tierra de diatomeas y se volvió a lavar la tierra de diatomeas con diclorometano (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El producto en bruto se mezcló con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/metanol (1:1).

30

Rendimiento: 213 mg (71 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

35

Ejemplo 122:

2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N-metil-acetamida (diastereómero polar)

- 5 El compuesto del título del ejemplo 66 (293 mg, 0,8 mmol) se disolvió en DMF abs. (10 ml) y se mezcló con N-hidroxibenzotriazol hidrato (135 mg, 0,88 mmol) y TEA (1,11 ml, 8,0 mmol). Después de 30 min se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (460 mg, 2,4 mmol) y metilamina (440 µl, 0,88 mmol, solución 2 M en THF) y se agitó durante una noche a TA. La solución se filtró y se concentró al vacío. Mediante cromatografía instantánea del residuo con éster acético/MOH (4:1→1:1) se obtuvo una sal del producto, que se liberó con NaOH 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄ y se liberó del disolvente al vacío.

Rendimiento: 182 mg (60 %)

RMN de ¹H (DMSO): 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).

- 15 Basándose en una instrucción como se describe en el ejemplo 122 se obtuvieron, con la excepción de que se usaron los ácidos y aminas indicados en la Tabla 1-9, los siguientes compuestos.

Tabla 1-9:

EJ. n.º	Educto	Amina	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
121	Ej. 66	dimetilamina,	2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N,N-dimetil-acetamida (diastereómero polar)	17 (394)
123	Ej. 67	dimetilamina,	2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N,N-dimetil-acetamida (diastereómero no polar)	55 (380)
124	Ej. 67	metilamina	2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N-metil-acetamida (diastereómero no polar)	55 (394)

20

Ejemplo 127:

2-[[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-amino]-etanol (diastereómero no polar)

- 25 Paso 1:

éster de metilo de ácido 4[[4-(dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-acético

- 30 El compuesto del título del ejemplo 8 (463 mg, 1,50 mmol) se dispuso en DMF abs. (10 ml) y se mezcló con carbonato de potasio (347 mg, 1,65 mmol) y éster de metilo de ácido bromoacético (157 µl, 1,65 mmol). La preparación se agitó durante 3 d a temperatura ambiente y a continuación se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se recogió en diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y solución saturada de NaCl (50 ml), a continuación se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/metanol (9:1).

35

Rendimiento: 234 mg (41 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

- 40 Paso 2:

2-[[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-amino]-etanol (diastereómero no polar)

- 45 El compuesto del título del paso 1 (228 mg, 0,60 mmol) se disolvió en THF abs. (10 ml), se mezcló con LiAlH₄ (45 mg, 1,20 mmol) bajo argón y se coció durante 3 h a reflujo. A continuación se refrigeró la preparación a temperatura ambiente, se mezcló con enfriamiento con hielo con THF (10 ml) y H₂O (5 ml) y se siguió agitando durante 30 min. La preparación se filtró a través de una frita con tierra de diatomeas y se volvió a lavar la tierra de diatomeas con diclorometano (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El producto en bruto se mezcló con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), a continuación se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/metanol (9:1→4:1).

50

Rendimiento: 174 mg (82 %)

Punto de fusión: 144-149 °C

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

55

Ejemplo 128:

5 [4-[[4,6-bis(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

Paso 1:

N-(4,6-dicloro-[1,3,5]triazin-2-il)-N,N',N'-trimetil-1,4-difenil-ciclohexan-1,4-diamina

10 Se dispuso cloruro de cianuro (86 mg, 0,49 mmol) en THF abs. (3 ml), se mezcló con una solución del compuesto del título del ejemplo 8 (150 mg, 0,49 mmol) en THF abs. (6 ml) y *N*-etil-diisopropilamina (80 µl, 0,49 mmol) y se agitó durante 16 h a TA. La solución se concentró al vacío, el residuo se recogió en éster acético (20 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 ml) y solución saturada de NaCl (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/MeOH (20:1).

Rendimiento: 67 mg (30 %)

RMN de ¹³C (CDCl₃): 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

20

Paso 2:

[4-[[4,6-bis(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

25 El compuesto del título del paso 1 (57 mg, 0,12 mmol) se disolvió en solución de dimetilamina 2 M en THF (2,0 ml, 4 mmol) y se agitó en el microondas durante 2 h a 120 °C. La solución de reacción se concentró al vacío, el residuo remanente se recogió en éster acético (10 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2x5 ml) y solución saturada de NaCl (5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/MeOH (20:1).

30

Punto de fusión: 195-197 °C

Rendimiento: 45 mg (76 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

35

Ejemplo 130:

4-[[4-(Dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-amino]-butano-1-ol (diastereómero polar)

40 Paso 1:

Éster de *terc*-butilo de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-succínico

45 El compuesto del título del ejemplo 131 (100 mg, 0,244 mmol) se dispuso en diclorometano abs. (5 ml), se mezcló con anhídrido de ácido trifluoroacético (135 µl, 0,976 mmol) y se agitó durante 10 min. A la preparación se añadió *terc*-butanol (2 ml) y se siguió agitando durante 30 min. A continuación se mezcló la preparación con NaOH al 10 % y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con H₂O (1 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

Rendimiento: 80 mg (70 %)

50 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

Paso 2:

55 4-[[4-(Dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-amino]-butano-1-ol (diastereómero polar)

60 El compuesto del título del paso 1 (836 mg, 1,8 mmol) se disolvió en THF abs. (15 ml). Se añadió LiAlH₄ (136 mg, 3,6 mmol) bajo argón, se coció durante 2 h a reflujo, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Con enfriamiento con hielo se añadieron a la preparación THF (2 ml) y H₂O (2 ml) y se agitó durante 30 min. La preparación se añadió sobre una frita con tierra de diatomeas, la tierra de diatomeas se lavó con diclorometano (50 ml), las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con cloroformo/metanol (9:1).

Rendimiento: 405 mg (59 %)

65 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-carbamoil]-propiónico (diastereómero polar)

5 Se calentó anhídrido de ácido succínico (0,97 g, 9,27 mmol) a 130 °C y se fundió. A continuación se añadió el compuesto del título del ejemplo 9 (1,00 g, 3,24 mmol) y se siguió calentando a esta temperatura durante 7 h. La preparación se purificó mediante cromatografía instantánea con cloroformo/metanol (9:1→4:1→1:1→1:2→metanol).

10 Rendimiento: 1,08 g (81 %)
RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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:

15 [4-[[4-(4-Metoxi-fenoxi)-[1,3,5]-triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)
Paso 1:

20 N-(4-Cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-N,N',N'-trimetil-1,4-difenil-ciclohexan-1,4-diamina

25 Se agitó una solución del compuesto del título del ejemplo 9 (462 mg, 1,5 mmol), 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (225 mg, 1,5 mmol) y diisopropiletilamina (248 µl, 1,5 mmol) en THF abs. (10 ml) durante una noche a TA. A continuación se retiró el disolvente al vacío, el residuo remanente se disolvió con éster acético, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/MeOH (9:1).

30 Rendimiento: 166 mg (26 %)
RMN de ¹H (CDCl₃): 1,97 (4 H, m); 2,06 (6 H, s); 2,47 (4 H, sa); 3,01 (2 H, ancho); 3,34 (3 H, s); 7,14-7,40 (10 H, m); 8,29 (1 H, s).

Paso 2:

[4-[[4-(4-Metoxi-fenoxi)-[1,3,5]-triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)

35 Se agitaron el compuesto del título del paso 1 (166 mg, 0,39 mmol), 4-metoxifenol (56 mg, 0,45 mmol) e hidruro de sodio (18 mg, 0,45 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en dioxano abs. (10 ml) a TA durante 4 h. A continuación se retiró el disolvente al vacío, el residuo remanente se disolvió con éster acético, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/MeOH (4:1).

40 Rendimiento: 126 mg (63 %), sólido poroso
RMN de ¹H (CDCl₃): 1,84 (4 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,60 (4 H, ancho); 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-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina

Paso 1:

50 Éster de dimetilo de ácido 4-ciano-4-fenil-heptanodicarboxílico

55 Se dispusieron fenilacetoneitrilo (11,7 g, 100 mmol) y acrilato de metilo (47 ml, 500 mmol) en *tert*-butanol (60 ml) y se calentaron hasta la ebullición. A continuación se retiró la fuente de calor. El Triton B disuelto en *tert*-butanol (23 ml) (hidróxido de benciltrimetilamonio, al 40 % en metanol, 15,2 ml) se añadió gota a gota primero lentamente, después rápidamente. Después de la adición gota a gota se calentó la preparación durante 4 h hasta la ebullición. Durante una noche se refrigeró la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Para el tratamiento se mezcló la preparación con tolueno (100 ml) y agua (70 ml), se separó la fase orgánica y se lavó con agua (70 ml) y solución saturada de NaCl (50 ml). Después del secado con Na₂SO₄ se destiló el disolvente. La purificación se realizó mediante destilación con tubo de bola a una temperatura de aproximadamente 235 °C. El producto se pudo aislar como sustancia viscosa incolora.

65 Rendimiento: 22. 5 g (75 %)
RMN de ¹H (DMSO-d₆): 2,32 (8 H, m); 3,51 (6 H, s); 7,40 (5 H, m).
RMN de ¹³C (DMSO-d₆): 22,47; 27,16; 39,28; 44,11; 113,82; 118,55; 120,83; 121,78; 129,10; 164,44.

Paso 2:

Éster de metilo de ácido 5-ciano-2-oxo-5-fenil-ciclohexanocarboxílico

- 5 Se disolvió éster de dimetilo de ácido 4-ciano-4-fenilheptanodicarboxílico (19,8 g, 68 mmol) en tetrahidrofurano seco (480 ml). A continuación se añadió por porciones *tert*-butilato de potasio (13,2 g, 120 mmol). Con esta adición, la mezcla de reacción se volvió de color naranja. Después se coció la preparación durante 5 h a reflujo. Durante la cocción se produjo una solución marrón. Durante una noche se refrigeró la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Con enfriamiento con hielo se añadió gota a gota lentamente ácido acético 2,5 N (230 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la preparación se mezcló con tolueno (100 ml), se separó la fase orgánica y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 100 ml), H₂O (3 x 50 ml) y solución de NaCl (1 x 100 ml). Después del secado con Na₂SO₄ se destiló el disolvente al vacío. Quedó un sólido amarillo.

- 15 Rendimiento: 16,1 g (92 %)
 Punto de fusión: 75-77 °C
 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 2,23-2,74 (6 H, m); 3,74 (3 H, s); 7,35-7,60 (5 H, m); 12,08 (1 H, sa). RMN de ¹³C (DMSO-d₆): 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:

- 20 4-Oxo-1-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

Se disolvió éster de metilo de ácido 5-ciano-2-oxo-5-fenil-ciclohexanocarboxílico (16,1 g, 63 mmol) en ácido sulfúrico al 10 % (218 ml) y ácido acético concentrado (502 ml) y se agitó durante 21 h a 100 °C.

- 25 Para el tratamiento se diluyó la preparación con enfriamiento con hielo cuidadosamente con agua (400 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), la fase orgánica se lavó exhaustivamente con agua (6 x 100 ml), solución saturada de NaHCO₃ (10 x 100 ml) y solución saturada de NaCl (1 x 100 ml). Después del secado con Na₂SO₄ se destiló el disolvente al vacío.

- 30 Rendimiento: 8,91 g (72 %)
 Punto de fusión: 106-107 °C
 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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 de ¹³C (DMSO-d₆): 35,31; 38,10; 42,33; 121,73; 125,65; 128,19; 129,02; 139,17; 208,79.

35 Paso 4:

8-Fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo

- 40 Se recogió el compuesto del título del paso 3 (8,91 g, 44,73 mmol) en tolueno (300 ml) y se mezcló con etilenglicol (6 ml, 106,8 mmol). Después de la adición de ácido *p*-toluenosulfónico (0,128 g, 0,745 mmol) se calentó la preparación durante 3,5 h en el separador de agua hasta la ebullición. El transcurso de la reacción se siguió mediante DC. Después del enfriamiento de la preparación de reacción se extrajo la solución de tolueno con agua (5 x 60 ml) y solución saturada de NaCl (3 x 40 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la retirada del disolvente al vacío, el cetal se produjo en forma de sólido amarillo.

- 45 Rendimiento: 11,6 g (100 %)
 Punto de fusión: 108-110 °C
 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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 de ¹³C (DMSO-d₆): 32,10; 34,07; 42,49; 63,86; 106,11; 122,14; 125,51; 128,16; 129,02; 139,90.

50 Paso 5:

Ácido 8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxílico

- 55 El compuesto del título del paso 4 (10,9 g, 46,9 mmol) se disolvió en etilenglicol (92 ml), se mezcló con NaOH (4,00 g, 100 mmol) y a continuación se calentó a reflujo hasta la ebullición. Después de 20 h ya no se pudo detectar nada de nitrilo. Para el tratamiento, la preparación se mezcló con hielo (aproximadamente 250 g), se recubrió con éter (90 ml) y se acidificó mediante la adición lenta de HCl semiconcentrado (118 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 70 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NH₄Cl (2 x 70 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío hasta sequedad. Mediante recristalización del residuo remanente de tolueno se obtuvo el ácido carboxílico deseado en forma de sólido cristalino.

- 65 Rendimiento: 7,42 g (59 %)
 Punto de fusión: 134-139 °C
 RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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, sa).
 RMN de ¹³C (DMSO-d₆): 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-dioxo-espiro[4.5]decano-8-carboxílico

5 El compuesto del título del paso 5 (8,00 g, 30,48 mmol) se disolvió en diclorometano (240 ml) y se mezcló a 0 °C con 1,3-diiisopropilcarbodiimida (4,44 g 5,44 ml, 35,52 mmol) y 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato (5,44 g, 35,5 mmol). La preparación de reacción se agitó durante 5 min con enfriamiento con hielo y a continuación se añadió *N*-bencilmetilamina (3,87 g, 4,12 ml, 32,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 d a temperatura ambiente.

10 Para el tratamiento se concentró la preparación al vacío hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con ciclohexano/acetato de etilo (1:1).

Rendimiento: 7,31 g (66 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 1,61 (4 H, m); 1,68 (4 H, m); 2,35 (3 H, m); 3,85 (6 H, s); 7,28 (10 H, a, m).

15

Paso 7:

Bencil-metil-(8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-amina

5 El compuesto del título del paso 6 (1,20 g, 3,28 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano abs. (160 ml), se añadió LiAlH₄ (0,25 g, 6,59 mmol) bajo argón y se agitó durante 5 h a reflujo. A continuación, la preparación se refrigeró a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Con enfriamiento con hielo se hidrolizó la preparación con THF (20 ml) y H₂O (20 ml) y se siguió agitando durante 30 min. La preparación se filtró a través de una frita con tierra de diatomeas, se volvió a lavar con THF y diclorometano (50 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante
10 cromatografía instantánea y ciclohexano/acetato de etilo (1:1).

Rendimiento: 0,50 g (43 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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
15 (4 H, m); 7,25 (8 H, m), 7,44 (2 H d).

Paso 8:

4-[(Bencil-metil-amino)-metil]-4-fenil-ciclohexanona

20 El compuesto del título del paso 7 (3,40 g, 9,67 mmol) se mezcló con ácido sulfúrico al 5 % (300 ml) y se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Para el tratamiento, la preparación de reacción se mezcló con éter (100 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 100 ml). A continuación se basificó la fase acuosa con NaOH 5 N y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad al vacío.

Rendimiento: 2,74 g (92 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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
25 (2 H, t), 7,55 (2 H, d).

Paso 9:

4-[(Bencil-metil-amino)-metil]-1-metilamino-4-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

35 A una solución enfriada a 0 °C de ácido clorhídrico 4 N (2,33 ml) y metanol (1,40 ml) se añadió solución acuosa al 40 % de metilamina (5,40 ml, 42,7 mmol) y el compuesto del título del paso 8 (2,74 g, 8,91 mmol), disuelto en metanol (10 ml). A continuación se mezcló la mezcla de reacción con cianuro de potasio (1,40 g, 21,1 mmol) y se agitó durante 1 d a temperatura ambiente. Para la preparación se mezcló la mezcla con agua (30 ml) y se extrajo con éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 2,69 g (90 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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
40 (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-difenil-ciclohexil)-metil-amina

50 Se dispuso fenil-litio (12,9 ml, 23,2 mmol), solución 1,8 M en éter de dibutilo) bajo argón, se mezcló gota a gota con el compuesto del título del paso 9 (2,69 g, 7,74 mmol) en THF (15 ml) y se agitó la solución de reacción durante 1 h a reflujo. Con enfriamiento con baño de hielo se hidrolizó la preparación de reacción con solución saturada de NH₄Cl (27 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se separó mediante cromatografía y diclorometano → diclorometano/metanol (9:1) → metanol. Se aislaron 1,20 g de cetona. El producto deseado se obtuvo como mezcla de diastereómeros y se hizo reaccionar adicionalmente como tal.

Rendimiento: 0,360 g (12 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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
55 (2 H, m); 7,25 (13 H, m); 7,54 (2 H, m).

Paso 11:

[4-(Bencil-metil-amino)-metil]-1,4-difenil-ciclohexil)-dimetil-amina

65 Una solución del compuesto del título del paso 10 (mezcla de diastereómeros) (0,350 g, 0,878 mmol) y formalina (1,23 ml, solución acuosa al 37 %) en acetonitrilo (15 ml) se mezcló por porciones con cianoborohidruro de sodio (0,250 g, 3,86 mmol) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió ácido acético

concentrado hasta la reacción neutra y se siguió agitando durante 45 min a temperatura ambiente. Para el tratamiento se retiró el disolvente al vacío, el residuo se recogió en NaOH 2 N (40 ml) y a continuación se extrajo con éter (3 x 40 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo remanente se purificó mediante cromatografía y con ciclohexano/acetato de etilo 1:1. No se pudo conseguir una separación de los diastereómeros.

Rendimiento: 70 mg (19 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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)metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)

El compuesto del título del ejemplo 146, paso 1 (100 mg, 0,236 mmol), bencilamina (55 µl, 0,5 mmol) y diisopropiletilamina (50 µl, 0,3 mmol), disuelto en THF abs. (2,0 ml), se agitaron a 70 °C en un recipiente cerrado durante 5 h. A continuación se retiró el disolvente al vacío, el residuo remanente se disolvió con diclorometano, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó mediante cromatografía instantánea con éster acético/MeOH (4:1→1:1). El producto aún contenía bencilamina, que se retiró al vacío a 90 °C.

Rendimiento: 82 mg (70 %), aceite

RMN de ¹H (CDCl₃): 1,77 (4 H, m); 2,02 (6 H, s); 2,37 (2 H, m); 2,97 (2 H, ancho); 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).

Basándose en una instrucción como se describe en el ejemplo 153 se obtuvieron, con la excepción de que se usaron las aminas indicadas en la Tabla 1-10, los siguientes compuestos.

Tabla 1-10:

EJ . n.º	Amina	Producto	Cy (%) / EM (m/z)
154	ciclohexilamina	dimetil-[4-[metil-(4-piperidin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amina (diastereómero polar)	71 (471)
155	n-butilamina	[4-[(4-butilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)	68 (459)
156	anilina	[4-[(4-anilino-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)	59 (479)
157	isopropilmetilamina	[4-[[4-(isopropil-metil-amino)metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)	75 (459)
158	t-butilamina	[4-[[4-(<i>terc</i> -butilamino)-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)	64 (459)

Ejemplo 163:

[4-[(butil-metil-amino)-metil]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

Paso 1:

butil-metilamina de ácido 8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carboxílico

El compuesto del título del ejemplo 149, paso 5 (6,50 g, 24,8 mmol) se disolvió en diclorometano (200 ml) y se mezcló a 0 °C con diisopropilcarbodiimida (3,60 g, 4,41 ml, 28,8 mmol) y 1-hidroxil-1H-benzotriazol hidrato (4,41 g, 28,8 mmol). La preparación de reacción se agitó durante 5 min con enfriamiento con hielo y a continuación se añadió *N*-metilbutilamina (2,34 g, 3,08 ml, 26,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 d a temperatura ambiente. Para el tratamiento se concentró la preparación al vacío hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía

ES 2 694 103 T3

instantánea con ciclohexano/acetato de etilo (2:1).

Rendimiento: 3,50 g (43 %)

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6): 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, m a.); 3,84 (4 H, s); 7,23 (3 H, m); 7,34 (2 H, m).

Paso 2:

Butil-metil-(8-fenil-1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-amina

- 5 El compuesto del título del paso 1 (3,50 g, 10,6 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano abs. (400 ml), se añadió LiAlH₄ (0,66 g, 17,5 mmol) bajo argón y se agitó durante 5 h a reflujo. A continuación, la preparación se refrigeró a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Con enfriamiento con hielo se hidrolizó la preparación con THF (20 ml) y H₂O (20 ml) y se siguió agitando durante 30 min. La preparación se filtró a través de una frita con tierra de diatomeas, se volvió a lavar con THF y diclorometano (50 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante
10 cromatografía instantánea y ciclohexano/acetato de etilo (9:1→1:1).

Rendimiento: 2,50 g (76 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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, m a); 7,19 (1 H, m); 7,33 (4 H, m).

15

Paso 3:

4-[(Butil-metil-amino)-metil]-4-fenil-ciclohexanona

- 20 El compuesto del título del paso 2 (2,50 g, 7,8 mmol) se mezcló con ácido sulfúrico al 5% (300 ml) y se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Para el tratamiento, la preparación de reacción se mezcló con éter (100 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 100 ml). A continuación se basificó la fase acuosa con NaOH 5 N y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad al vacío.

25

Rendimiento: 1,53 g (73 %)

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

30 Paso 4:

4-[(Butil-metil-amino)-metil]-1-metilamino-4-fenil-ciclohexanocarbonitrilo

- 35 A una solución enfriada a 0 °C de ácido clorhídrico 4 N (1,50 ml) y metanol (0,89 ml) se añadió una solución acuosa al 40 % de metilamina (3,42 ml, 27 mmol) y el compuesto del título del paso 3 (1,54 g, 5,60 mmol), disuelto en metanol (5 ml). A continuación se mezcló la mezcla de reacción con cianuro de potasio (0,901 g, 13,4 mmol) y se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. Para el tratamiento se mezcló la mezcla con agua (50 ml) y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío.

40

Rendimiento: 1,76 g (100 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

Paso 5:

45

{4-[(Butil-metil-amino)-metil]-1,4-difenil-ciclohexil}-metil-amina

- 50 Se dispuso fenil-litio (9,33 ml, 16,8 mmol, 1,8 M en éter de dibutilo) bajo argón, se mezcló gota a gota con el compuesto del título del paso 4 (1,76 g, 5,61 mmol) en éter (15 ml) y se agitó la solución de reacción durante 1 h a 50 °C. Con enfriamiento con baño de hielo se hidrolizó la preparación de reacción con solución saturada de NH₄Cl (100 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se separó mediante cromatografía y diclorometano. Rendimiento: 0,400 g (20 %), diastereómero no polar

55

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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, s a); 7,19 (2 H, m); 7,34 (6 H, m); 7,47 (2 H, d).

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

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

60

Paso 6:

[4-[(butil-metil-amino)-metil]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar)

- 65 Una solución del compuesto del título del paso 6 (diastereómero no polar) (0,400 g, 1,1 mmol) y formalina (1,54 ml, solución acuosa al 37 %) en acetonitrilo (20 ml) se mezcló por porciones con cianoborohidruro de sodio (0,313 g,

4,84 mmol) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió ácido acético concentrado hasta la reacción neutra y se siguió agitando durante 45 min a temperatura ambiente. Para el tratamiento se retiró el disolvente al vacío, el residuo se recogió en NaOH 2 N (40 ml) y a continuación se extrajo con éter (3 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío.

5 El residuo se purificó mediante cromatografía y diclorometano → metanol.

Rendimiento: 220 mg (53 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

10

Ejemplo 164:

[4-[(Butil-metil-amino)-metil]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar)

15 Una solución del compuesto del título del ejemplo 163, paso 6 (diastereómero polar) (0,170 g, 0,47 mmol), y formalina (0,66 ml, solución acuosa al 37 %) en acetonitrilo (8,2 ml) se mezcló por porciones con cianoborohidruro de sodio (0,134 g, 2,07 mmol) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió ácido acético concentrado hasta la reacción neutra y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Para el tratamiento se retiró el disolvente al vacío, el residuo se recogió en NaOH 2 N (40 ml) y a continuación se extrajo con éter (3 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío.

20

El residuo se purificó mediante cromatografía y diclorometano → metanol.

Rendimiento: 75 mg (41 %)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): 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).

25

Examen nefelométrico de la solubilidad (tampón fosfato pH 7,4):

30 Este método examina la solubilidad de una sustancia con concentraciones establecidas (1 μM, 3 μM, 10 μM, 30 μM y 100 μM) en 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 la cual se preparan soluciones madre de factor de nivel de concentración mencionado anteriormente a su vez en DMSO, la concentración final de DMSO en la preparación de ensayo asciende al 1 % (v/v). El experimento se lleva a cabo en una determinación múltiple. Después de la adición de las soluciones madre de DMSO al tampón se incubaba la preparación durante 2 h a 37 °C, antes de que tenga lugar una determinación de la absorción a 620 nm. Si la absorción de las muestras aumenta por encima de la de la solución de DMSO/tampón puro, esto se considera un indicador de la formación de precipitado. El límite de solubilidad inferior ("lower bound") es la concentración que precede a aquella con la primera formación de precipitado (por ejemplo 3 μM cuando se detectó formación de precipitado con 10 μM).

35

Exámenes en cuanto a la eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención

Medición de la unión de ORL1

45 Los compuestos se examinaron en un ensayo de unión a receptor con ³H-nociceptina/orfanina FQ con membranas de células CHO-ORL1 recombinantes. Este sistema de ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método presentado por Ardati *et al.* (Mol. Pharmacol., 51, 1997, pág. 816-824). La concentración de ³H-nociceptina/orfanina FQ ascendió en estos ensayos a 0,5 nM. Los ensayos de unión se llevaron a cabo con en cada caso 20 μg de proteína de membrana por 200 μl de preparación en Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM y EDTA 1 mM. La unión al receptor de ORL1 se determinó mediante el uso de en cada caso 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham- Pharmacia, Freiburg), mediante incubación de una hora de la preparación a TA y posterior medición en el contador de centelleo Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la Tabla 1 como valor de K_i nanomolar en o % de inhibición a c=1 μM.

50

Medición de la unión de μ

55 La afinidad del receptor por el receptor opioide μ humano se determinó en una preparación homogénea en placas de microtitulación. Para esto se incubaron series de dilución del compuesto que se iba a examinar en cada caso con una preparación de membrana de receptor (15-40 μg de proteína por 250 μl de preparación de incubación) de células CHO-K1, que expresan el receptor opioide μ humano (preparación de RB-HOM-receptor membrana de la empresa NEN, Zaventem, Bélgica) en presencia de 1 nmol/l de ligando radioactivo [³H]-naloxona (NET719, de la empresa NEN, Zaventem, Bélgica) así como de 1 mg de perlas WGA-SPA (perlas SPA de aglutinina de germen de trigo de la empresa Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania) en un volumen total de 250 μl durante 90 minutos a temperatura ambiente. Como tampón de incubación se usó Tris-HCl 50 mmol/l complementado con el 0,05 % en peso de azida de sodio y con el 0,06 % en peso de albúmina sérica bovina. Para la determinación de la unión inespecífica se añadió adicionalmente naloxona 25 μmol/l. Después de la finalización del tiempo de incubación de noventa minutos se centrifugaron las placas de microtitulación durante 20 minutos a 1000 g y se midió la radioactividad en un contador β (Microbeta-Trilux, empresa PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual del

65

ligando radiactivo de su unión con el receptor opioide μ humano o una concentración de las sustancias de ensayo de 1 $\mu\text{mol/l}$ y se indicó como la inhibición porcentual (% de inhibición) de la unión específica. En parte partiendo del desplazamiento porcentual por diferentes concentraciones de los compuestos que se iban a someter a ensayo de la fórmula general I se calcularon concentraciones de inhibición CI_{50} , que causan un desplazamiento del 50 por ciento del ligando radiactivo. Mediante transformación mediante la relación de Cheng-Prusoff se obtuvieron valores de K_i para las sustancias de ensayo. En algunos casos se prescindió de la determinación del valor de K_i y se determinó solo la inhibición a una concentración de ensayo de 1 μM .

Medición de la unión kappa

La determinación se realizó en una preparación homogénea en placas de microtitulación. Para esto se incubaron series de dilución de las sustancias que se iban a ensayar en cada caso con una preparación de membrana de receptor (7 μg de proteína por 250 μl de preparación de incubación) de células CHO-K1, que expresan el receptor opioide κ humano en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [^3H]-CI-977 así como de 1 mg de perlas WGA-SPA (perlas SPA de aglutinina de germen de trigo de la empresa Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania) en un volumen total de 250 μl durante 90 minutos a temperatura ambiente. Como tampón de incubación se usó Tris-HCl 50 mmol/l complementado con el 0,05 % en peso de azida de sodio y con el 0,06 % en peso de albúmina sérica bovina. Para la determinación de la unión inespecífica se añadió adicionalmente naloxona 100 $\mu\text{mol/l}$. Después de la finalización del tiempo de incubación de noventa minutos se centrifugaron las placas de microtitulación durante 20 minutos con 500 revoluciones/minuto y se midió la radioactividad en un contador β (Microbeta-Trilux 1450, empresa PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión con el receptor opioide κ humano o una concentración de las sustancias de ensayo de 1 $\mu\text{mol/l}$ y se indicó como la inhibición porcentual (% de inhibición) de la unión específica. En parte partiendo del desplazamiento porcentual por diferentes concentraciones de los compuestos que se iban a ensayar de la fórmula general I pueden calcularse concentraciones de inhibición CI_{50} , que causan un desplazamiento del 50 por ciento del ligando radiactivo. Mediante transformación mediante la relación de Cheng-Prusoff se pueden calcular a partir de esto los valores de K_i para las sustancias de ensayo.

Los resultados están resumidos en la siguiente tabla:

Ej.	% de inhibición (ORL1) [1 μM]	K_i (ORL1) agente [μM]	% de inhibición (μ) [1 μM]	K_i (μ) agente [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.

ES 2 694 103 T3

Ej.	% de inhibición (ORL1) [1 μM]	Ki (ORL1) agente [μM]	% de inhibición (μ) [1 μM]	Ki (μ) agente [μM]
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
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
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

ES 2 694 103 T3

Ej.	% de inhibición (ORL1) [1 μM]	Ki (ORL1) agente [μM]	% de inhibición (μ) [1 μM]	Ki (μ) agente [μM]
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.
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

Ej.	% de inhibición (ORL1) [1 µM]	Ki (ORL1) agente [µM]	% de inhibición (µ) [1 µM]	Ki (µ) agente [µM]
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.
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				

Examen de las propiedades farmacológicas de los compuestos de ejemplo

Modelo de Chung: Dolor de mononeuropatía después de ligadura de nervio espinal

5 Animales: Ratas macho Sprague Dawley (140-160 g), de un criador comercial (Janvier, Genest St. Isle, Francia), se mantuvieron con un ritmo de luz-oscuridad de 12:12 h. Los animales se mantuvieron con pienso y agua corriente *ad libitum*. Entre el suministro de los animales y la cirugía se observó una pausa de una semana. Los animales se sometieron a ensayo varias veces después de la cirugía a lo largo de un periodo de tiempo de 4-5 semanas, observándose un tiempo de reposo farmacológico de al menos una semana.

15 Descripción del modelo: Con anestesia con pentobarbital (Narcoren[®], 60 mg/kg i.p., Merial GmbH, Hallbergmoos, Alemania), se expusieron los nervios espinales L5, L6 izquierdos, al retirarse un trozo del músculo paravertebral y una parte del proceso espinal izquierdo del cuerpo vertebral lumbar L5. Los nervios espinales L5 y L6 se aislaron cuidadosamente y se ligaron con una ligadura firme (NC-silk black, USP 5/0, metric 1, Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemania) (Kim y Chung 1992). Después de la ligadura se suturaron el músculo y los tejidos adyacentes y se cerró la herida mediante grapas metálicas.

20 Después de una semana de tiempo de recuperación, los animales para la medición de alodinia mecánica se pusieron en jaulas con un fondo de alambre. En la pata trasera ipsi- y/o contralateral se determinó el umbral de retirada mediante un electrónico de Frey Filamentos (Somedic AB, Malmö, Suecia). La mediana de cinco estimulaciones dio un punto de datos. Los animales se sometieron a ensayo 30 minutos antes y en momentos distintos después de la administración de solución de sustancia de ensayo o de vehículo. Los datos se determinaron como % de máximo efecto posible (%MPE) a partir de los ensayos previos de los animales individuales (=0 %MPE) y los valores de ensayo de un grupo de control simulado independiente (=100 %MPE). Como alternativa se representaron los umbrales de retirada en gramos.

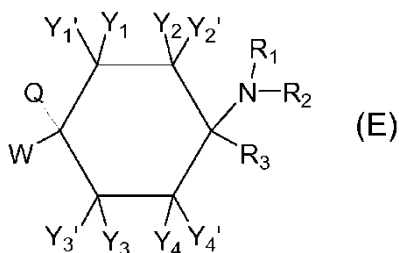
30 Evaluación estadística: Se determinaron valores de DE₅₀ e intervalo de confianza del 95 % a través de análisis de regresión semilogarítmico en el momento de máximo efecto. Los datos se analizaron a través de un análisis de varianza con mediciones reiteradas así como un análisis post hoc según Bonferroni. El tamaño del grupo ascendió habitualmente n=10.

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

Los resultados están resumidos en la siguiente tabla (*Chung Modell*):

Ej. n.º	MPE (%), (Dosis en µg/kg, Rata, i.v.)
11	25 (100)
51	29 (100)
30	16 (100)

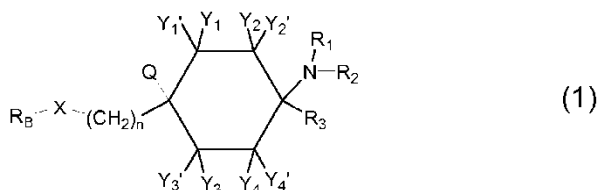
40 Los anteriores compuestos de acuerdo con la invención del tipo E con W = -NHMe o -NMe₂ (Ej. 9, 11 y 13) se compararon con los compuestos correspondientes del tipo E con W = -OH (V-1 y V-2):

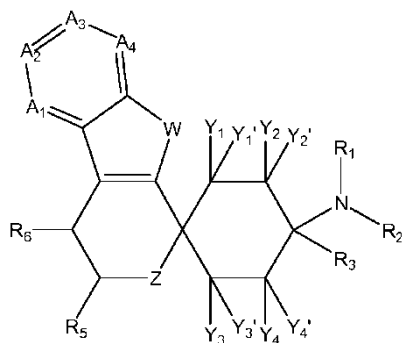


Ej.	W	Q	R ₃	K _i (μ)/ K _i (ORL1)	K _i (kappa)/ K _i (ORL1)	K _i (ORL1) agente [μM]	K _i (μ) agente fμMl	K _i (μ) agente [μM]
9				36	65	0,018	0,640	1,170
11				100	193	0,006	0,600	1,160
V-1:				0,7	0,8	2,92	1,89	2,24
13				0,1	2,9	1,310	0,155	3,745
V-2:				0,003	1,46	1,000	0,003	1,460

5 Como demuestran los anteriores datos comparativos, los compuestos de acuerdo con la invención (W= -NHMe o -NMe₂) en comparación con las sustancias estructuralmente similares (W= - OH) presentan una mayor selectividad frente al receptor opioide kappa (definido como $1 / [K_{i(ORL1)} / K_{i(kappa)}]$). Además, las sustancias de acuerdo con la invención con una relación favorable de afinidad por ORL1/μ presentan también una mayor selectividad frente al receptor opioide μ (definido como $1 / [K_{i(ORL1)} / K_{i(μ)}]$).

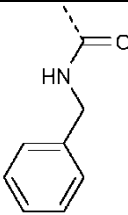
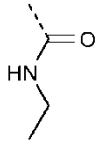
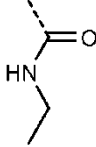
10 Los (anteriores) compuestos de acuerdo con la invención del tipo 1 con n = 0, X = -NMe y Q = fenilo (Ej. 27, 30, 31, 32, 49, 85 y 92) se compararon con compuestos del tipo F (V-3 a V- 5) con Z = NMe o NCOR, R₅,R₆= H, W= NH, A₁₋₄ = CH y R₁ a R₃, Y₁ a Y₄ e Y₁' a Y₄' correspondientemente (1):





(F)

Ej.	R _B	Z	diastereómero	Nefelometría (lower bound) μM
1	Me	se omite	polar	100
49		se omite	polar	100
85		se omite	polar	100
V-3:	se omite	NMe	polar	3
92		se omite	polar	100
27		se omite	polar	100
V-4:	se omite		polar	12
30		se omite	polar	100

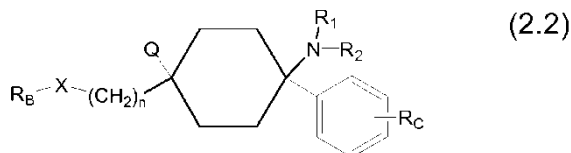
Ej.	R _B	Z	diastereómero	Nefelometría (lower bound) μM
V-5:	se omite		no polar	12
31		se omite	no polar	100
32		se omite	polar	100

Como demuestra la anterior comparación, los (anteriores) compuestos de acuerdo con la invención de los ejemplos 27, 30, 31, 32, 49, 85 y 92 en comparación con los compuestos estructuralmente similares (V-3 a V-5) presentan una mejor solubilidad de medios acuosos, lo que debería conllevar ventajas en particular con respecto a las propiedades de reabsorción y/o la biodisponibilidad.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general (2.2)



5

en la que

- 10 Q se refiere a -alifático C₁₋₈, -arilo, -alifático C₁₋₈-arilo, -heteroarilo, -C(=O)-heteroarilo o -C(=NH)-heteroarilo;
 R₁ se refiere a -CH₃;
 R₂ se refiere a -H o -CH₃; o
 R₁ y R₂ forman conjuntamente un anillo y se refieren a -(CH₂)₃₋₄;
 X se refiere a -O- o -NR_A;
 R_A se refiere a -H o -alifático C₁₋₈;
 15 R_B se refiere a -C(=O)-cicloalifático C₃₋₈-arilo, -C(=O)-cicloalifático C₃₋₈-heteroarilo, -C(=O)NH-alifático C₁₋₈,
 -S(=O)₁₋₂-alifático C₁₋₈, -S(=O)₁₋₂-arilo, -S(=O)₁₋₂-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-alifático C₁₋₈-arilo, -S(=O)₁₋₂-alifático
 C₁₋₈-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-cicloalifático C₃₋₈-arilo o -S(=O)₁₋₂-cicloalifático C₃₋₈-heteroarilo; o R_A y R_B forman
 conjuntamente un anillo y se refieren a -(CH₂)₃₋₄;
 R_C se refiere a -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH o -OCH₃; y
 20 n se refiere a 0, 1, 2, 3 o 4;
 en la que
 "Alifático" es en cada caso un resto hidrocarburo ramificado o no ramificado, saturado o mono- o poliinsaturado, no
 sustituido o sustituido una o varias veces;
 "Cicloalifático" es en cada caso un resto hidrocarburo mono- o multicíclico, alicíclico, saturado o mono- o
 25 poliinsaturado, no sustituido o sustituido una o varias veces, cuyo número de átomos de carbono de anillo se
 encuentra preferentemente en el intervalo indicado (es decir, cicloalifático "C₃₋₈" presenta preferentemente 3, 4, 5,
 6, 7 u 8 átomos de carbono de anillo); estando sustituidos dado el caso uno o dos átomos de carbono
 independientemente entre sí por un heteroátomo S, N u O;
 en donde con respecto a "alifático" y "cicloalifático" se entiende por "sustituido una o varias veces" la sustitución
 sencilla o múltiple de uno o varios átomos de hidrógeno, por ejemplo la sustitución sencilla, doble, triple o completa,
 30 por sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto 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,
 35 -NHC(=O)-NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃ y -PO(OR₀)₂;
 en donde R₀ se refiere en cada caso independientemente a -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;
 "arilo" en cada caso se refiere independientemente a un sistema de anillo carbocíclico con al menos un anillo
 40 aromático, pero sin heteroátomos en este anillo, pudiendo estar condensados los restos arilo dado el caso con
 otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y pudiendo estar presente cada resto
 arilo no sustituido o sustituido una o varias veces, pudiendo ser los sustituyentes arilo iguales o distintos y pudiendo
 estar en cualquier posición discrecional y posible del arilo;
 "heteroarilo", se refiere a un resto aromático cíclico de 5, 6 o 7 miembros, que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos,
 45 en donde los heteroátomos son iguales o distintos nitrógeno, oxígeno o azufre, y el heterociclo puede estar no
 sustituido o sustituido una o varias veces; pudiendo ser en el caso de la sustitución en el heterociclo los
 sustituyentes iguales o distintos y pudiendo estar en cualquier posición discrecional y posible del heteroarilo; y
 pudiendo ser el heterociclo también parte de un sistema bi- o policíclico;
 entendiéndose en relación con "arilo" y "heteroarilo" por "sustituido una o varias veces" la sustitución simple o
 50 múltiple de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema de anillo por sustituyentes seleccionados del grupo
 compuesto 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 o -PO(OR₀)₂; pudiendo
 55 estar en cada caso oxidados los átomos de anillo de N dado el caso presentes;
 en donde R₀ se refiere en cada caso independientemente a -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 un único estereoisómero o su mezcla, de los compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente
 60 compatibles.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en la que

Q se refiere a -alquilo C₁₋₈, -fenilo, -alquil C₁₋₈-fenilo, -indolilo, -C(=O)-indolilo o -C(=NH)-indolilo;

R₁ se refiere a -CH₃;

R₂ se refiere a -H o -CH₃; o

5 R₁ y R₂ forman conjuntamente un anillo y se refieren a -(CH₂)₃₋₄;

X se refiere a -O- o -NR_A-;

R_A se refiere a -H o -alquilo C₁₋₈;

R_B se refiere a -C(=O)-ciclopropil-arilo, -C(=O)-ciclopropil-heteroarilo, -C(=O)NH-alquilo C₁₋₈, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₈, -S(=O)₂-fenilo, -S(=O)₂-ciclopropil-arilo o -S(=O)₂-ciclopropil-heteroarilo;

10 R_C se refiere a -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH o -OCH₃; y n se refiere a 0, 1, 2, 3 o 4; estando en cada caso alifático, arilo y heteroarilo no sustituido o sustituido una o varias veces.

3. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo compuesto por

- 15
- 4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)ciclohexil(1-metil-1H-indol-2-il)metanona;
 - 4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)ciclohexil(1-metil-1H-indol-2-il)metanona;
 - 4-cloro-N-((4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil)metil)benceno-sulfonamida 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato;
- 20
- N-((1-butil-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)metil)-4-clorobenceno-sulfonamida 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato;
 - amida de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-metanosulfónico (diastereómero polar);
 - 3-bencil-1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-1-metil-urea (diastereómero no polar);
 - 3-bencil-1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-1-metil-urea (diastereómero polar);
 - 1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-etil-1-metil-urea (diastereómero no polar);
- 25
- 1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-etil-1-metil-urea (diastereómero polar);
 - amida de ácido (E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-2-fenil-etenosulfónico (diastereómero no polar);
 - amida de ácido (E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-2-fenil-etenosulfónico (diastereómero polar);
- 30
- diclorhidrato de dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-amina (diastereómero polar);
 - dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-amina;
 - [4-(azetidín-1-il)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar);
 - amida de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-metanosulfónico (diastereómero no polar);
 - 4-(azetidín-1-il)-1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero no polar);
- 35
- 4-(azetidín-1-il)-1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero polar);
 - [1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero no polar);
 - [1-(3-fluorofenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero polar);
 - [4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar);
 - [4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar);
- 40
- [4-(azetidín-1-il)-4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-(3-fluorofenil)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polar);
 - [4-(azetidín-1-il)-4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-(3-fluorofenil)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polar);
 - (1,4-difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-metil-amina (diastereómero polar);
 - (1,4-difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-metil-amina (diastereómero no polar);
- 45
- (1,4-difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero polar);
 - (1,4-difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero no polar);

y sus sales fisiológicamente compatibles.

50 4. Medicamento que contiene al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de un único estereoisómero o su mezcla, de los compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles, así como dado el caso aditivos y/o coadyuvantes adecuados y/o dado el caso otros principios activos.

55 5. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de un único estereoisómero o su mezcla, de los compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dolor.

60 6. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de un único estereoisómero o su mezcla, los compuestos libres y/o de sus sales fisiológicamente compatibles y/o solvatos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, de estrés y de síndromes asociados al estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos de aprendizaje y de memoria (como nootrópico), síntomas de abstinencia, uso indebido y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinito, prurito, migraña, hipoacusia, motilidad intestinal insuficiente, absorción de alimentos alterada, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o relajación muscular, anticomulsivo o anestésico o para la coadministración en el tratamiento con un analgésico opiáceo o con un anestésico, para la diuresis o la antinatriuresis, ansiólisis, para la

modulación de la actividad de movimiento, para la modulación de la secreción de neurotransmisores y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con esto, para el tratamiento de síntomas de abstinencia y/o para la reducción del potencial de adicción de opioides.