

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogota, D.C. -Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-118549- -00004-0000

Fecha: 2013-03-14 15:03:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 151 ISO

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Director de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

REF: Expediente No. 10-118.549
Patente de Invención: "DERIVADOS DE 4-AMINOCICLEXANO SUSTITUIDOS"
Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/002179
Clasificación Internacional: A61K 31/137; A61P 25/00; C07D 209/12
Titular: GRUNENTHAL GMBH

RESPUESTA A REQUERIMIENTO ARTÍCULO 45

OFICIO No. 23218 NOTIFICADO POR ESTADO DE 18 DE DICIEMBRE DE 2012

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de GRUNENTHAL GMBH, domiciliado en Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Alemania; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio 23218, notificado por fijación en lista 18 de Diciembre de 2012, me permito:

Manifiestar:

I. En el informe emitido sobre la presente invención, se han formulado las objeciones que a continuación resumimos:

1. Reivindicaciones de Uso (art 14 D 486)

- El uso de las reivindicaciones 9 y 10 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

2. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las expresiones: "de preferencia", "por ejemplo", "pueden estar" y "puede ser" precediendo una característica en la reivindicación 1 no son limitativas, porque hacen opcional a la característica y no limitan el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 10-118549

Página 2 de 16

Los términos “deseable” y “posible” de la reivindicación 1, son relativos por lo cual no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituido por un término concreto.

No se encuentra soporte descriptivo de la obtención o prueba de algún solvato de los compuestos de la solicitud como se reclama en las reivindicaciones 1 y 7, y puesto que su formación es imprescindible, se sugiere eliminarlos del pliego reivindicatorio.

En la representación grafica de la formula (2) en la reivindicación 3 se encuentra información en una idioma diferente al castellano, frente a lo cual se sugiere realizar la traducción respectiva.

No es claro a que se refiere el solicitante en la refiere el solicitante en la reivindicación 8 con “un medicamento contenido en al menos un compuesto”, se solicita realizar las aclaraciones necesarias.

En la reivindicación 7 el compuesto 16 que se encuentra en la página 139 (FL. 154) tiene una palabra que no se encuentra en idioma castellano, se solicita realizar la traducción respectiva.

La expresión “dado el caso” de la reivindicación 8 no permite definir el alcance de la invención y por lo tanto se sugiere reemplazarla, definiendo los ingredientes de la composición.

La reivindicación 8 nombra que otras sustancias activas se pueden encontrar junto con los compuestos que se desean proteger, sin embargo no se define cuales son estas sustancias activas, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Además en la descripción si bien se nombran, no se evidencia un efecto técnico generado por la combinación reclamada en la presente solicitud tal como sinergia, disminución de dosis, disminución de efectos secundarios etc. Por lo tanto, se sugiere al solicitante eliminar esta reivindicación del alcance del pliego reivindicatorio porque no encuentra soporte en la descripción.

La reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones de Y_1 , Y_1' , Y_2' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 , Y_4' , R_0 incluyen géneros funcionales como alifatico C_{1-8} sin definir si el solicitante se refiere alcano, alqueno o alquino; arilo, sin definir el numero de carbonos; heteroarilo, sin definir cual o cuales heteroarilos; además se hace referencia a posibles sustituciones, sin definir los sustituyentes. Se sugiere restringir la solicitud a un razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente soportados.

Descripción

A lo largo de la lectura de la descripción se encuentran palabras, esquemas y abreviaturas que no corresponden al idioma castellano (Pág. 6, línea 6, Fl. 21; Pág. 11, línea 14, Fl. 26; Pág. 19, línea 1, Fl. 34; Pág. 20, línea 1, Fl. 35; Pág. 35, líneas 11 y 12, Fl. 50; Pág. 37, línea 28, Fl. 52; Pág. 38, líneas 3 y 4, Fl. 53; Pág. 53; Pág. 39, línea 1, Fl. 54; Pág.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 10-118549
Pagina 3 de 16

43, línea1, Fl. 58; Pág. 44, línea 6, Fl. 59; Pág. 45, líneas 20-24, Fl. 60)), por lo cual se solicita realizar la traducción respectiva.

3. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determino con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: marzo 27 de 2008 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	PIPER, J. ET AL, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 9, Págs. 911 - 920	"The Use of α-Amino Acids in the Synthesis of Derivatives of 2-Aminoethanethiol as Potential Antiradiation Agents"	1996
D2	GILBERT, A. ET AL, Journal of The American Chemical Society, Vol. 72, 1950, Págs. 2411 - 2417	"The Action of Elementary Fluorine Upon Organic Compounds. XIV. The Fluorination of Deactivated Aromatic Rings"	Junio/1950

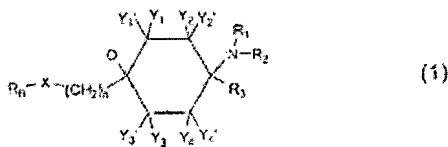
Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D3	CHU, Y. ET AL, Tetrahedron, Vol. 62, Págs. 5536 - 5549	"Synthesis and DNA Binding Studies of Bis-Intercalators with a Novel Spiro-Cyclic Linker"	2006
D4	WO 01/87838	"Cyclohexane Derivatives and Their Use as Therapeutic Agents"	22/Noviembre/2001
D5	US 4,366,172	4-Amino-Cyclohexanols, Their Pharmaceutical Compositions and Methods of Use	28/Diciembre/1982

- D1 divulga los compuestos 35, 38 y 40.
- D2 divulga el compuesto (V).
- D3 divulga el compuesto de fórmula 26 en los esquemas 1 y 5.
- D4 divulga un compuesto de fórmula 26 en los esquemas 1 y 5.
- D5 divulga un compuesto de la formula (I) con actividad analgésica.

4. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (1)



HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 10-118549

Página 4 de 16

Las reivindicaciones dependientes 2-6 y 8 no mencionan alguna característica que haga nuevo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no es nuevo.

Nivel Inventivo

La reivindicación 7 consiste en un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo (Ver Fls. 131 a 140).

Los documentos D4 y D5 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 7 porque divulgan compuestos con actividad analgésica.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 7 y los compuestos del documento D4 consiste en los compuestos específicos divulgados en la solicitud.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 7 y los compuestos del documento D4 consiste en los compuestos específicos divulgados en la solicitud.

El efecto que logran los compuestos específicos es la actividad inhibitoria de ORL-1 y μ con utilidad en el tratamiento del dolor.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo obtener compuestos alternativos a los divulgados en los documentos D1 y D2 para el tratamiento del dolor".

Sin embargo, el documento D1 ya divulgaba la utilidad de los compuestos en el tratamiento y prevención del dolor y la migraña (Pág. 193, reivindicación 23) y el documento D2 también enseña la actividad analgésica de los compuestos de esta anterioridad (Col. 1, líneas 7 -10). Por lo tanto, en ausencia de evidencia que demuestre un efecto técnico inesperado o la solución a algún problema técnico por parte de los compuestos de la solicitud respecto a los compuestos de las anterioridades D4 y D5, los compuestos no cuentan con actividad inventiva.

La reivindicación 7 cumple el requisito de novedad (Art 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art 18)

5. Conclusión:

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 10-118549

Pagina 5 de 16

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	PIPER, J. ET AL, Journal of Medicina Chemistry, Vol. 9, Págs. 911 - 920	1 - 6	Novedad
D2	GILBERT, A. ET AL, Journal of The American Chemical Society, Vol. 72, 1950, Págs. 2411 - 2417	1 - 6	Novedad
D3	CHU, Y. ET AL, Tetrahedron, Vol. 62, Págs. 5536 - 5548	1 - 6	Novedad
D4	WO 01/87838	1, 6 y 8	Novedad
		7	Nivel Inventivo
D5	US 4,366,172	1, 6 y 8	Novedad
		7	Nivel Inventivo

II.- En contestación a las observaciones anteriores, manifestamos lo siguiente:

1. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso

De acuerdo a las disposiciones vigentes y conforme lo solicita el examinador se han eliminado las reivindicaciones relativas a los segundos usos, es decir, las reivindicaciones 9 y 10.

2. De las Reivindicaciones y del Capítulo Descriptivo

2.1. Se anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (1-8). Teniendo en cuenta las observaciones expuestas por el examinador, en la acción oficial, se han corregido las reivindicaciones de forma que definan y precisen de manera clara y concisa el objeto y la materia reclamada. Adicionalmente, nos permitimos informar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones están enteramente sustentadas en la memoria descriptiva de la presente solicitud y no contienen materia que no haya sido incluida anteriormente, es decir no incluye materia nueva.

2.2. La definición de R₃ ha sido complementada por los significados " C₁₋₈ alifático " y " C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático", lo que está plenamente respaldado por la definición de R₃ = R₀, como se presentara originalmente.

Por esa razón, la fórmula general (2) de la reivindicación 1, presentada al ingresar en la etapa nacional colombiana, ha sido reemplazada por la fórmula general (1) de la reivindicación 1 presentada originalmente.

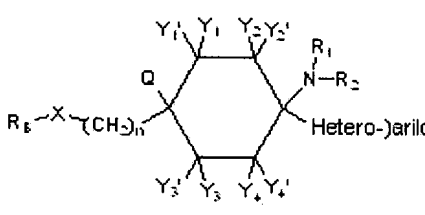
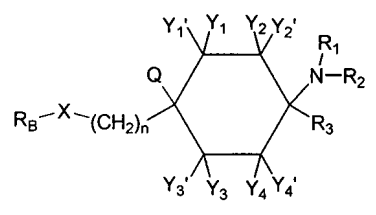
2.3. En la reivindicación 1 del pliego de reivindicaciones revisado adjunto R₁, R₂, R_A y R_B representan, independientemente,

"C₁₋₈- alifático, no sustituido",

mientras que al final de la reivindicación se define que

""alifático" respectivamente es un residuo de hidrocarburo alifático ramificado o no ramificado, saturado o mono- o poli-insaturado, no sustituido o mono- o poli-sustituido;".

2.4. En comparación con la reivindicación 1 enmendada durante la etapa internacional de la presente solicitud al ingreso en la etapa nacional colombiana, se han efectuado las siguientes enmiendas a la reivindicación 1:

	reivindicación 1 presentada al ingresar en la etapa nacional colombiana	reivindicación 1 enmendada de acuerdo con pliego de reivindicaciones revisado adjunto
fórmula general (enmendada)	Compuesto de la fórmula general (2)  (2)	Compuesto de la fórmula general (1)  (1)
Y1, Y1', Y2, Y2', Y3, Y3', Y4 y Y4' (enmendada)	son respectivamente seleccionados, independientemente uno de otro, del grupo que comprende -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, -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 y -NHC(=O)N(R0)2; preferentemente y respectivamente, seleccionados independientemente del otro, del grupo que comprende -H, -F, -Cl, -CN y -C1,8 alifático; o Y1 y Y1', o Y2 y Y2', o Y3 y Y3', o Y4 y Y4' en conjunto representan =O;	representan -H;
Q	representa -R0, -C(=O)-R0, -C(=O)OR0, -C(=O)NHR0, -C(=O)N(R0)2 o -C(=NH)-R0;	representa -R0, -C(=O)-R0, -C(=O)OR0, -C(=O)NHR0, -C(=O)N(R0)2 o -C(=NH)-R0;
R0	respectivamente, representa, independientemente, alifático-C1,8, ciclo alifático-C3,12, -arilo, -heteroarilo, alifático-C1,8-cicloalifático-C3,12, alifático-arilo-C1,8, alifático-heteroarilo-C1,8, cicloalifático-C3,8- alifático-C1,8, cicloalifático-arilo-C3,8 o cicloalifático-heteroarilo-C3,8;	respectivamente, representa independientemente para alifático-C1,8, cicloalifático-C3,12, -arilo, -heteroarilo, alifático-C1,8-cicloalifático-C3,12, alifático-arilo-C1,8, alifático-heteroarilo -C1,8, cicloalifático-C3,8- alifático-C1,8, cicloalifático-arilo-C3,8 o cicloalifático-heteroarilo-C3,8;
R1 y R2 (enmendada)	independientemente uno de otro, representan -H o -R0; o R1 y R2 en su conjunto forman un anillo y representan -CH2CH2OCH2CH2-, -	independientemente, representan alifático -C1,8, no sustituido;

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 10-118549

Pagina 7 de 16

	CH ₂ CH ₂ NR ₄ CH ₂ CH ₂ - o -(CH ₂) ₃₋₆ -; con la condición que R ₁ y R ₂ no representan, simultáneamente -H;	
R ₃ (enmendada, ampliada)	de acuerdo con la fórmula general (2) es -(hetero-)arilo;	representa alifático-C ₁₋₈ , -arilo, -hetero-arilo, o alifático -C ₁₋₈ -cicloalifático-C ₃₋₁₂ ;
R ₄ (enmendada)	respectivamente, representa independientemente -H, -R ₀ o -C(=O)R ₀ ;	- ya no existe -
n (enmendada)	representa un número entero de 0 a 12;	representa 0;
X (enmendada)	representa -O-, -S- o -NR _A -;	representa -NR _A -;
R _A (enmendada)	representa -H, -R ₀ , -S(=O) ₀₋₂ R ₀ , -C(=O)R ₀ , -C(=O)OR ₀ , -C(=O)NH ₂ , -C(=O)NHR ₀ o -C(=O)N(R ₀) ₂ ;	representa alifático-C ₁₋₈ , no sustituido;
R _B (enmendada)	representa -H, -R ₀ , -C(=O)H, -C(=O)R ₀ , -C(=O)OH, -C(=O)OR ₀ , -C(=O)NH ₂ , -C(=O)NHR ₀ , -C(=O)N(R ₀) ₂ , -S(=O) ₁₋₂ -R ₀ , -S(=O) ₁₋₂ -OR ₀ , -S(=O) ₁₋₂ -NH ₂ , -S(=O) ₁₋₂ -NHR ₀ o -S(=O) ₁₋₂ -N(R ₀) ₂ ; o R _A y R _B en su conjunto forman un anillo y representan -(CH ₂) ₂₋₅ -, -CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ - o -CH ₂ CH ₂ NR ₄ CH ₂ CH ₂ -; con la condición que cuando X representa -O- y al mismo tiempo n representa 0, R _B no representa -H;	representa alifático-C ₁₋₈ , no sustituido;
donde, (enmendada)		a menos que se indique expresamente lo contrario,
"alifático"	respectivamente es un residuo de hidrocarburo alifático ramificado, o no ramificado, saturado o mono o poliinsaturado; no sustituido o mono o polisustituido	respectivamente es un residuo de hidrocarburo alifático ramificado, o no ramificado, saturado o mono o poliinsaturado; no sustituido o mono o polisustituido
"cicloalifático"	respectivamente es un residuo de hidrocarburo saturado o mono o poliinsaturado, no sustituido o mono o polisustituido, alicíclico, mono o multicíclico, el número de átomos de carbono de anillo del cual preferentemente queda dentro del rango especificado (es decir cicloalifático-"C ₃₋₈ " preferentemente tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de anillo);	respectivamente es un residuo de hidrocarburo saturado o mono o poliinsaturado, no sustituido o mono o polisustituido, alicíclico, mono o multicíclico, el número de átomos de carbono de anillo del cual preferentemente queda dentro del rango especificado (es decir cicloalifático-"C ₃₋₈ " preferentemente tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de anillo);
donde, con respecto a "alifático" y "cicloalifático", "mono- o polisustituido"	se entiende que significa la mono o poli sustitución, por ejemplo la mono, di, tri o sustitución completa, de uno o más átomos de hidrógeno por sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo que comprende -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO ₂ , -CHO, =O, -R ₀ , -C(=O)R ₀ , -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR ₀ , -C(=O)NH ₂ , -C(=O)NHR ₀ , -C(=O)N(R ₀) ₂ , -OH, -OR ₀ , -OC(=O)H, -OC(=O)R ₀ , -OC(=O)OR ₀ , -OC(=O)NHR ₀ , -OC(=O)N(R ₀) ₂ , -SH, -SR ₀ , -SO ₃ H, -S(=O) ₁₋₂ -R ₀ , -S(=O) ₁₋₂ NH ₂ , -NH ₂ , -NHR ₀ , -N(R ₀) ₂ , -N ⁺ (R ₀) ₃ , -N ⁺ (R ₀) ₂ O ⁻ , -NHC(=O)R ₀ , -NHC(=O)OR ₀ , -NHC(=O)NH ₂ , -NHC(=O)-NHR ₀ , -NH-	se entiende que significa la mono o poli sustitución, por ejemplo, la mono, di, tri o sustitución completa, de uno o más átomos de hidrógeno por sustituyentes seleccionados independientemente uno de otro del grupo que comprende -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO ₂ , -CHO, =O, -R ₀ , -C(=O)R ₀ , -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR ₀ , -C(=O)NH ₂ , -C(=O)NHR ₀ , -C(=O)N(R ₀) ₂ , -OH, -OR ₀ , -OC(=O)H, -OC(=O)R ₀ , -OC(=O)OR ₀ , -OC(=O)NHR ₀ , -OC(=O)N(R ₀) ₂ , -SH, -SR ₀ , -SO ₃ H, -S(=O) ₁₋₂ -R ₀ , -S(=O) ₁₋₂ NH ₂ , -NH ₂ , -NHR ₀ , -N(R ₀) ₂ , -N ⁺ (R ₀) ₃ , -N ⁺ (R ₀) ₂ O ⁻ , -NHC(=O)R ₀ , -NHC(=O)OR ₀ , -NHC(=O)NH ₂ , -NHC(=O)-NHR ₀ , -NH-

HUMBERTO RUBIO & CIA.

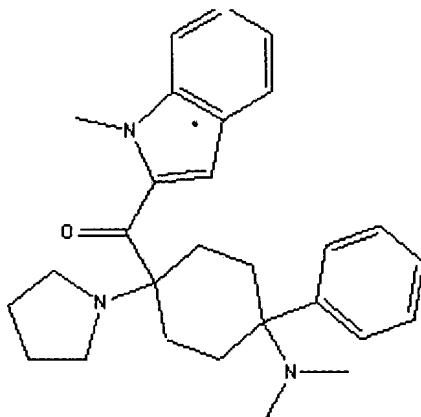
ABOGADOS

Expediente No. 10-118549

Pagina 8 de 16

	C(=O)N(R ₀) ₂ , -Si(R ₀) ₃ y -PO(OR ₀) ₂ ;	C(=O)N(R ₀) ₂ , -Si(R ₀) ₃ y -PO(OR ₀) ₂ ;
"arilo"	respectivamente independientemente representa un sistema de anillos carbocíclicos con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en este anillo, donde, de ser necesario, los residuos de arilo pueden ser condensados con más sistemas de anillo aromáticos saturados, (parcialmente) insaturados, y cada residuo de arilo puede presentarse en forma no sustituido o mono o poli sustituida, donde los arilo sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes y en cualquier posición deseada y posible del arilo;	respectivamente independientemente representa un sistema de anillos carbocíclicos con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en este anillo, donde, de ser necesario, los residuos de arilo pueden ser condensados con más sistemas de anillo aromáticos saturados, (parcialmente) insaturados, y cada residuo de arilo puede presentarse en forma no sustituido o mono o poli sustituida, donde los arilo sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes y en cualquier posición deseada y posible del arilo;
"heteroarilo"	representa un residuo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros, que contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, donde los heteroátomos, los mismos o diferentes, son nitrógeno, oxígeno o azufre, y el heterociclo puede ser no sustituido o mono- o polisustituido; donde en el caso de sustitución en el heterociclo los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo; y donde el heterociclo puede también ser parte de un sistema bi o policíclico;	representa un residuo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros, que contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, donde los heteroátomos, los mismos o diferentes, son nitrógeno, oxígeno o azufre, y el heterociclo puede ser no sustituido o mono- o polisustituido; donde en el caso de sustitución en el heterociclo los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo; y donde el heterociclo puede también ser parte de un sistema bi o policíclico;
donde, con respecto a "arilo" y heteroarilo", "mono- o polisustituido"	se entiende que significa la mono o poli sustitución de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillos por sustituyentes seleccionados del grupo que comprende -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO ₂ , -CHO, =O, -R ₀ , -C(=O)R ₀ , -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR ₀ , -C(=O)NH ₂ , -C(=O)NHR ₀ , -C(=O)-N(R ₀) ₂ , -OH, -O(CH ₂) ₁₋₂ O-, -OR ₀ , -OC(=O)H, -OC(=O)R ₀ , -OC(=O)OR ₀ , -OC(=O)NHR ₀ , -OC(=O)N(R ₀) ₂ , -SH, -SR ₀ , -SO ₃ H, -S(=O) ₁₋₂ -R ₀ , -S(=O) ₁₋₂ NH ₂ , -NH ₂ , -NHR ₀ , -N(R ₀) ₂ , -N ⁺ (R ₀) ₃ , -N ⁺ (R ₀) ₂ O ⁻ , -NHC(=O)R ₀ , -NHC(=O)OR ₀ , -NH-C(=O)NH ₂ , -NHC(=O)NHR ₀ , -NHC(=O)N(R ₀) ₂ , -Si(R ₀) ₃ o -PO(OR ₀) ₂ ; donde cualquier átomo de anillo N presente se puede oxidar respectivamente;	se entiende que significa la mono o poli sustitución de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillos por sustituyentes seleccionados del grupo que comprende -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO ₂ , -CHO, =O, -R ₀ , -C(=O)R ₀ , -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR ₀ , -C(=O)NH ₂ , -C(=O)NHR ₀ , -C(=O)-N(R ₀) ₂ , -OH, -O(CH ₂) ₁₋₂ O-, -OR ₀ , -OC(=O)H, -OC(=O)R ₀ , -OC(=O)OR ₀ , -OC(=O)NHR ₀ , -OC(=O)N(R ₀) ₂ , -SH, -SR ₀ , -SO ₃ H, -S(=O) ₁₋₂ -R ₀ , -S(=O) ₁₋₂ NH ₂ , -NH ₂ , -NHR ₀ , -N(R ₀) ₂ , -N ⁺ (R ₀) ₃ , -N ⁺ (R ₀) ₂ O ⁻ , -NHC(=O)R ₀ , -NHC(=O)OR ₀ , -NH-C(=O)NH ₂ , -NHC(=O)NHR ₀ , -NHC(=O)N(R ₀) ₂ , -Si(R ₀) ₃ o -PO(OR ₀) ₂ ; donde cualquier átomo de anillo N presente se puede oxidar respectivamente;
	en la forma de un estereoisómero individual o su mezcla, los compuestos libres y/o sus sales fisiológicamente aceptables;	en la forma de un estereoisómero individual o su mezcla, los compuestos libres y/o sus sales fisiológicamente aceptables.
(enmendada)	a excepción de 4-(dimetil-amino)-1-metil-4-p-tolilciclohexilo acetato.	

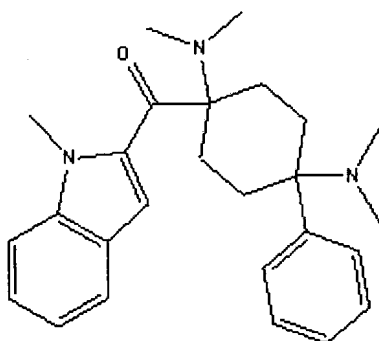
2.5. El segundo compuesto de la reivindicación 7 anterior, es decir 4-(dimetil-amino)-4-fenil-1-(pirrolidina-1-il)ciclohexil(1-metil-1H-indol-2-il)metanona, ya no se cubre por la reivindicación 1 enmendada:



4-(dimetilamino)-4-fenilo-1-(pirrolidina-1-il) ciclohexilo (1-metilo-1H-indol-2-il) metanona

Por lo tanto ha sido eliminado.

El cuarto compuesto en la reivindicación 7 anterior, es decir (1,4-bis(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)-(1-metil-1H-indol-2-il)metanona, tiene la estructura siguiente:



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

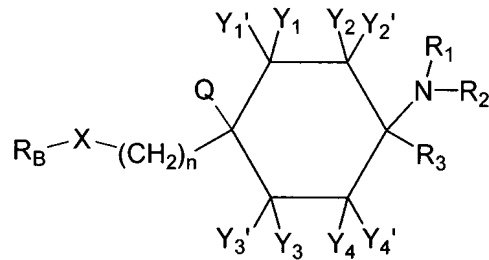
Este compuesto aún es cubierto por reivindicación 1 enmendada. En el pliego adjunto de reivindicaciones, su nomenclatura ha sido adaptada para coincidir con la del Ejemplo 4.

2.6. El examinador objeta el capítulo descriptivo porque se encuentran palabras, esquemas y abreviaturas que no corresponden al idioma castellano. Se han realizado las modificaciones necesarias por tanto se presenta un nuevo capítulo descriptivo.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Novedad

3.1 La reivindicación 1 enmendada de la presente solicitud se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (1)



en donde

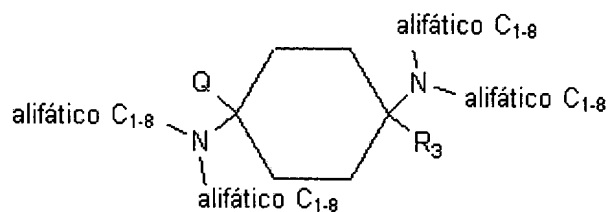
$Y_1, Y_{1'}, Y_2, Y_{2'}, Y_3, Y_{3'}, Y_4$ y $Y_{4'}$ representan -H;

X representa -NR_A-;

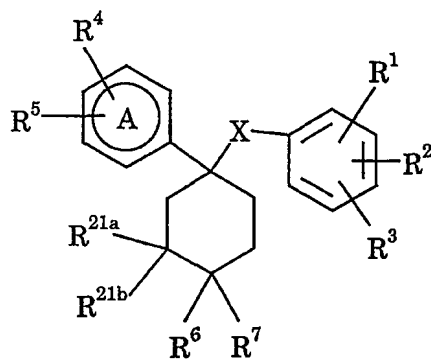
n representa 0;

R₁, R₂, R_A y R_B independientemente representan -C₁₋₈-alifático, no sustituido.

De esta manera, la fórmula general (1) se puede reescribir como:



3.2. El documento **D4** (WO 01/87838) divulga compuestos de acuerdo con la fórmula general (I)



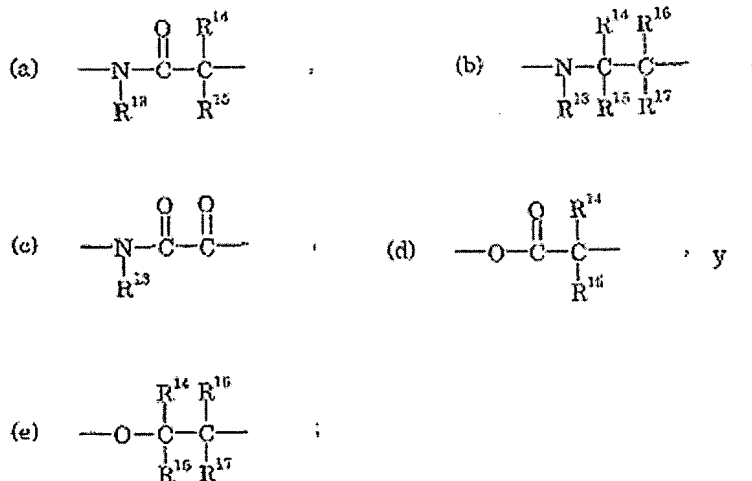
(I)

en donde

X representa una unión seleccionada del grupo que consiste de:

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 10-118549
Pagina 11 de 16

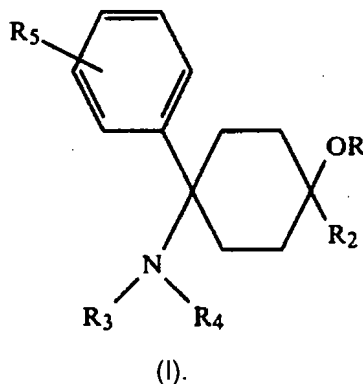


De esta manera, los compuestos de acuerdo a **D4** en donde X representa una unión (a), (b) o (c) portan un grupo de aminos enlazado directamente con el anillo ciclohexilo. Sin embargo, todos estos compuestos se sustituyen con la porción de fenilo terminal de acuerdo a la fórmula general (I) de **D4**, que, a la vez, se pueden sustituir por R^1 , R^2 y R^3 . En consecuencia, estos derivados de amino-ciclohexilo, de acuerdo a **D4**, son N-fenilo-alquilo-sustituídos. La fórmula general (I), de acuerdo a **D4**, no cubre derivados de amino-ciclohexilo en donde los sustituyentes del grupo amino son ambos alifático- C_{1-8} no sustituido.

En contraste, la reivindicación 1 enmendada de la presente solicitud requiere que los sustituyentes del grupo amino sean residuos de alifático- C_{1-8} no sustituido -.

De esta manera, la materia de la reivindicación 1 enmendada es novedosa con respecto a **D4**. Lo mismo aplica a la materia de todas las reivindicaciones restantes que dependen directa o indirectamente de la reivindicación 1.

3.3. El documento **D5** (US 4,366,172) divulga compuestos de acuerdo a la fórmula general (I),



Los compuestos de **D5** comprenden -O- en la posición correspondiente a -X- de la fórmula general (1) definida en la reivindicación 1 enmendada de la presente solicitud.

Sin embargo, de acuerdo a reivindicación 1 enmendada de la presente solicitud, -X- no puede ser -O- pero ha sido limitado a $\text{---NR}_A\text{---}$.

De esta manera, la materia de la reivindicación 1 enmendada es también novedosa respecto a **D5**. Lo mismo aplica a la materia de todas las reivindicaciones restantes que dependen directa o indirectamente de la reivindicación 1.

4. Nivel Inventivo

4.1 La invención se relaciona a derivados de ciclohexano sustituido con afinidad con el receptor μ -opioide y el Receptor ORL-1, métodos para su producción, medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de estos compuestos para la producción de medicamentos.

4.2 Los derivados de ciclohexano con afinidad con el receptor μ opioide y el receptor ORL-1 son conocidos en el arte previo.

Sin embargo, los compuestos de acuerdo al arte previo no son satisfactorios en cada caso.

Por ejemplo, los compuestos conocidos exhiben a veces sólo una baja selectividad con respecto al receptor kappa-opioide, que es responsable de efectos secundarios como, por ejemplo, disforia, sedación, diuresis. Además, los compuestos conocidos exhiben en ocasiones una afinidad muy alta con el receptor μ opioide, que parece estar asociado con otros efectos secundarios, en particular depresión respiratoria, constipación y dependencia al fármaco.

4.3 Fue un objeto de la invención proveer compuestos adecuados para propósitos farmacéuticos y con ventajas sobre los compuestos del arte previo.

Este objeto ha sido logrado por el objeto de la reivindicación 1 enmendada.

Sorprendentemente, se ha encontrado que se pueden producir derivados de ciclohexano sustituido con afinidad con el receptor opioide μ y el receptor ORL-1.

En detalle, los derivados de ciclohexano sustituido de acuerdo a reivindicación 1 enmendada de la presente solicitud tienen una afinidad con el Receptor ORL-1 y receptor μ opioide y exhiben un perfil farmacológico que tiene ventajas significativas en comparación con otros ligandos de receptores opioides:

1. Los compuestos de la invención exhiben una eficacia en modelos de dolor agudo que es en ocasiones comparable con opioides etapa 3 usuales. Sin embargo, se distinguen al mismo tiempo por una compatibilidad significativamente mejor en comparación con μ opioides clásicos.
2. En contraste con opioides comunes de etapa 3, los compuestos de la invención exhiben una eficacia significativamente mayor en modelos de dolor mono- y poli-neuropático, lo que es atribuible a una sinergia de componentes opioides ORL-1 y μ .

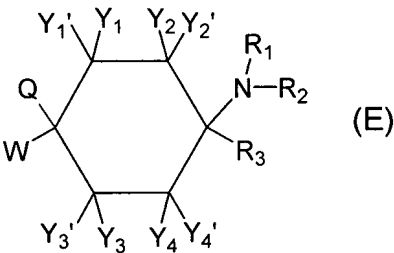
3. En contraste con opioides comunes de etapa 3, los compuestos de la invención exhiben en dolores neuropáticos una separación sustancial, preferentemente una completa separación de efecto antialodínico o antihiperálgico y efecto antinociceptivo.
4. En contraste con opioides comunes de etapa 3, en modelos de animales los compuestos de la invención exhiben un notorio aumento en la eficacia para dolor inflamatorio crónico (hiperalgesia inducida por carragenano o CFA, dolor inflamatorio visceral, entre otros) en comparación con dolor agudo.
5. En contraste con opioides comunes de etapa 3, los típicos efectos secundarios de μ opioides (depresión respiratoria, hiperalgesia inducida por opioides, dependencia física, dependencia/adicción psíquica, entre otros) se reducen significativamente o preferentemente no observados con los compuestos de la invención en el rango de dosis terapéuticamente efectivas.

En vista de los reducidos efectos secundarios de μ opioides, por un lado, y la mayor eficacia en preferentemente dolor neuropático crónico, por el otro, los agonistas mixtos *ORL1/ μ* se distinguen, así, por márgenes de seguridad significativamente mayores en comparación con μ opioide puros. Esto resulta en una “*ventana terapéutica*” significativamente mayor en el tratamiento de estados de dolor, preferentemente dolor crónico, más preferiblemente dolor neuropático.

Los compuestos de la invención exhiben una mayor selectividad con respecto al receptor kappa-opioide, que es responsable de efectos secundarios tales como disforia, sedación y diéresis. Además, con una afinidad *ORL1/ μ* favorable, los compuestos de acuerdo a la invención exhiben una afinidad balanceada con el receptor μ opioide que no es demasiado fuerte. Esta es una ventaja, ya que el receptor μ opioide se asocia a efectos secundarios, en particular, depresión respiratoria, constipación y dependencia de adicciones. Por consiguiente, son particularmente adecuados para el desarrollo de drogas (cf, equivalente de EE.UU. US 2009/0247530, párrafos [0001], [0002], [0003], [0006], [0010], [0012], [0021]-[0026] y [0273]).

4.4 Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención, y en particular sus ventajas en comparación con otros compuestos poseedores de una afinidad con el receptor ORL-1- y receptor μ opioide, son demostrados por datos experimentales contenidos en la presente solicitud.

Por ejemplo, compuestos de la invención (con W = -NMe₂; Ejemplos 11 y 13) se compararon con derivados de ciclohexanol (con W = -OH, Ejemplos Comparativos V-1 y V-2; cf. D5):



Ejemplo	W	Q	R ₃	K _i (μ)/ K _i (ORL1)	K _i (kappa)/ K _i (ORL1)
11				100	193
V-1				0,7	0,8
13				0,1	2,9
V-2				0,003	1,46

Resulta claro, de los datos comparativos anteriores, que los compuestos de la invención (W = -NMe₂) exhiben una mayor selectividad con respecto al receptor kappa-opioide (definido como 1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(kappa)}]) en comparación con los compuestos estructuralmente similares (W = -OH, cf. D5).

Más aún, con una razón de afinidad ORL1/μ favorable, los compuestos de la invención también tienen una mayor selectividad con respecto al receptor μ opioide (definido como 1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(μ)}]) (cf. equivalente de EE.UU. US 2009/0247530, párrafos [0783] y [0784]).

4.5 El objeto de la reivindicación 1 enmendada no es sólo novedosa sino que también involucra un nivel inventivo por sobre el arte previo citado.

D4 enseña que los compuestos ahí divulgados son antagonistas del receptor NK-1.

El receptor NK-1 no se relaciona en absoluto con el receptor ORL-1 y el receptor μ opioide, que son los objetivos de los compuestos de la presente invención.

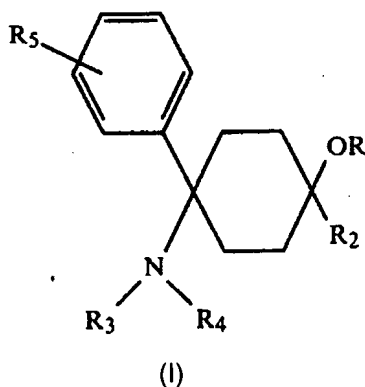
Así, los agonistas ORL-1/μ de la presente invención muestran un modo de acción fundamentalmente diferente en comparación con los antagonistas NK-1 de D4. Incluso si las indicaciones médicas se traslapan parcialmente, una ventaja de importancia de los agonistas ORL-1/μ de acuerdo a la presente invención en comparación con los

antagonistas NK-1 de **D4** es precisamente el hecho que ejercen su efecto farmacológico mediante receptores diferentes.

Es evidente que la antagonización de receptores NK-1s tiene un efecto farmacológico fundamentalmente diferente en comparación con la agonización de receptores ORL-1- y μ . Esto, además, tiene un impacto en efectos secundarios e interacciones con otras drogas, y en particular sobre la eficacia contra enfermedades y trastornos específicos, tales como tipos específicos de dolor (por ejemplo, dolor nociceptivo versus dolor neuropático).

Se pueden lograr otros beneficios para pacientes específicos, por ejemplo, si debido a una disposición genética, no se puede lograr el efecto farmacológico deseado asociado con la antagonización del Receptor NK-1s.

Como ya se mencionara anteriormente, **D5** divulga derivados de ciclohexanol de la siguiente fórmula general (I),



en donde R puede denotar -H.

D5 no provee dato alguno sobre el modo de acción de los compuestos allí divulgados, menos aún sobre receptores específicos que participan en su modo de acción.

Por otra parte, los datos experimentales comparativos resumidos en la tabla anterior muestran que los compuestos inventivos tienen ventajas sorprendentes en comparación con los derivados de hidróxilo de **D5** (cf. ítem 5.4 anterior).

Ni **D4** ni **D5** provee dato alguno o sugerencia alguna de que los compuestos puedan modificarse estructuralmente de tal manera que exhiban una afinidad contra los receptores ORL-1 y/o μ .

4.6 En resumen, el objeto de la reivindicación 1 enmendada de la presente solicitud es no sólo novedosa sino que también tiene nivel inventivo. Lo mismo aplica al objeto de las reivindicaciones restantes que dependen directa o indirectamente de la reivindicación 1 enmendada.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta todos y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 10-118549

Pagina 16 de 16

Por lo anteriormente expuesto consideramos que la presente solicitud es novedosa tiene nivel inventivo, las reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción y no está comprendida en el estado de la técnica, conforme lo establece el Art. 14, 16 y 30 de la Decisión 486.

Anexo:

- i. Nuevo capítulo descriptivo
- ii. Nuevo capítulo reivindicatorio.

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el capítulo descriptivo y reivindicatorio modificado que se presenta con la presente contestación, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

**T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134

Derivados de 4-aminociclohexan sustituido

La presente invención se relaciona con derivados de ciclohexan, los cuales presentan una
5 afinidad con el receptor de opioide μ y el receptor de ORL-1, los procesos para su elaboración,
los medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de estos compuestos para la
elaboración de medicamentos.

Los derivados de ciclohexano, los cuales presentan una afinidad con el receptor opioide μ y el
10 receptor ORL1, son conocidos en el estado de la técnica. En este contexto, a modo de ejemplo,
se puede hacer una completa referencia a partir de WO2002/090317, WO2002/90330,
WO2003/008370, WO2003/008731, 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,
15 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.

Sin embargo, los compuestos conocidos no ofrecen una solución satisfactoria al respecto y, en
20 consecuencia, existe la necesidad de crear otro compuesto con características parecidas o
mejores.

De este modo, en ensayos apropiados, los compuestos conocidos algunas veces muestran
cierta afinidad con el canal del ión hERG, con el canal del ión de calcio tipo L (lugares de unión
25 de fenilalquilamino, benzotiazepina, dihidropiridina), o bien, con el canal del sodio en la prueba
BTX (Batracotoxina), lo que también puede aludirse a síntomas de efectos colaterales
cardiovasculares. Además, un gran número de los compuestos conocidos sólo muestran una
baja solubilidad en medios acuosos, lo que puede ser negativo para la biodisponibilidad, entre
otros aspectos. Por otro lado, la estabilidad química de los compuestos conocidos, a menudo,
30 es sólo insuficiente. Asimismo, la estabilidad a la oxidación, al pH o al UV en dichos compuestos
algunas veces es insuficiente, lo que tiene efectos negativos en la estabilidad de
almacenamiento, entre otros aspectos, y también puede actuar de manera negativa en la
biodisponibilidad oral. Además, los compuestos conocidos presentan, en parte, un perfil PC/PD
(farmacínético/farmacodinámico) desfavorable, lo que puede tener efectos de larga duración.

35 También debe mejorarse la estabilidad metabólica de los compuestos conocidos. Una mejor
estabilidad metabólica puede indicar una mayor biodisponibilidad. Incluso una interacción débil
o inexistente con las moléculas transportadoras, que participan en la absorción y eliminación de
los medicamentos, indica una mejor biodisponibilidad y, de todos modos, una menor interacción
40 de los medicamentos. Además, las interacciones con las enzimas que participan en la
desintegración y eliminación de los medicamentos deberían ser las menos posibles, dado que

Derivados de 4-aminociclohexan sustituido

La presente invención se relaciona con derivados de ciclohexan, los cuales presentan una afinidad con el receptor de opioide μ y el receptor de ORL-1, los procesos para su elaboración, los medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de estos compuestos para la elaboración de medicamentos.

Los derivados de ciclohexano, los cuales presentan una afinidad con el receptor opioide μ y el receptor ORL1, son conocidos en el estado de la técnica. En este contexto, a modo de ejemplo, se puede hacer una completa referencia a partir de WO2002/090317, WO2002/90330, WO2003/008370, WO2003/008731, 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.

Sin embargo, los compuestos conocidos no ofrecen una solución satisfactoria al respecto y, en consecuencia, existe la necesidad de crear otro compuesto con características parecidas o mejores.

De este modo, en ensayos apropiados, los compuestos conocidos algunas veces muestran cierta afinidad con el canal del ión hERG, con el canal del ión de calcio tipo L (lugares de unión de fenilalquilamino, benzotiazepina, dihidropiridina), o bien, con el canal del sodio en la prueba BTX (Batracotoxina), lo que también puede aludirse a síntomas de efectos colaterales cardiovasculares. Además, un gran número de los compuestos conocidos sólo muestran una baja solubilidad en medios acuosos, lo que puede ser negativo para la biodisponibilidad, entre otros aspectos. Por otro lado, la estabilidad química de los compuestos conocidos, a menudo, es sólo insuficiente. Asimismo, la estabilidad a la oxidación, al pH o al UV en dichos compuestos algunas veces es insuficiente, lo que tiene efectos negativos en la estabilidad de almacenamiento, entre otros aspectos, y también puede actuar de manera negativa en la biodisponibilidad oral. Además, los compuestos conocidos presentan, en parte, un perfil PC/PD (farmacínético/farmacodinámico) desfavorable, lo que puede tener efectos de larga duración.

También debe mejorarse la estabilidad metabólica de los compuestos conocidos. Una mejor estabilidad metabólica puede indicar una mayor biodisponibilidad. Incluso una interacción débil o inexistente con las moléculas transportadoras, que participan en la absorción y eliminación de los medicamentos, indica una mejor biodisponibilidad y, de todos modos, una menor interacción de los medicamentos. Además, las interacciones con las enzimas que participan en la desintegración y eliminación de los medicamentos deberían ser las menos posibles, dado que

los resultados de las pruebas también indican que, a lo sumo, deben esperarse muy pocas o, en realidad, no debería esperarse ninguna interacción de los medicamentos.

Además los compuestos conocidos algunas veces presentan sólo una baja selectividad con respecto al receptor opioide Kappa, el cual es responsable de los efectos secundarios, en especial de la disfonía, sedación y diuresis. Asimismo, los compuestos conocidos algunas veces presentan una alta afinidad con el receptor opioide μ , el cual puede aparecer junto con otros efectos secundarios, en especial, depresión de la respiración, constipación y dependencia.

En WO 01/87838 se publican antagonistas del receptor NK-1.

En J. Med. Chem. 1996, 9, 911-920; J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 2411-2417; y tetrahedron 2006, 62, 5536-5548 se publican, entre otros, ciclohexil-1,4-diaminas geminalmente sustituidas, en las que los grupos amino, por lo general, son susituidos por átomos de hidrógeno.

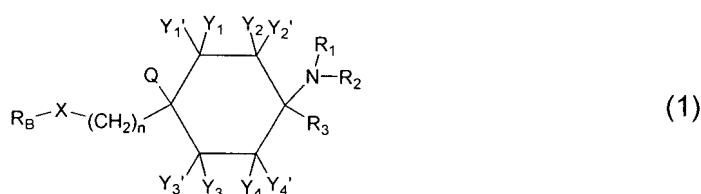
En DE 28 39 891 A1 se publica, entre otros: Acetato 4-(dimetilamino)-1-metil-4-p-tolilciclohexilo acetato.

La invención tiene como objetivo poner a disposición compuestos adecuados para propósitos farmacéuticos y que presenten ventajas en comparación con los compuestos del estado de la técnica.

Dicho objetivo se logra por medio del objeto de las reivindicaciones.

De manera sorprendente, se descubrió que pueden elaborarse derivados de ciclohexano sustituido, que presentan una afinidad con el receptor opioide μ y el receptor ORL1.

La invención se relaciona con los compuestos de la fórmula general (1),



en donde,

$Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' independientes entre sí, respectivamente, se seleccionan a partir del grupo que consiste en -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, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂; de preferencia,

independientes entre sí, respectivamente, se seleccionan a partir del grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -CN y -alifático-C₁₋₈; o Y₁ e Y₁', o Y₂ e Y₂', o Y₃ e Y₃', o Y₄ e Y₄' en conjunto representan =O;

Q representa -R₀, -C(=O)-R₀, -C(=O)OR₀, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂ o -C(=NH)-R₀;

R₀ respectivamente representa en forma independiente -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;

R₁ y R₂, independientes entre sí, representan -H o -R₀; o R₁ y R₂ de manera conjunta forman un anillo y representan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₄CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-; a condición que, R₁ y R₂ de preferencia, no representan -H al mismo tiempo;

R₃ representa -R₀;

R₄ representa respectivamente y en forma independiente -H, -R₀ o -C(=O)R₀;

n representa la totalidad de números enteros del 0 al 12; de preferencia, representa 0;

X representa -O-, -S- o -NR_A-; de preferencia, -NR_A-;

R_A representa -H, -R₀, -S(=O)₀₋₂R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀ o -C(=O)N(R₀)₂;

R_B representa -H, -R₀, -C(=O)H, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂-OR₀, -S(=O)₁₋₂-NH₂, -S(=O)₁₋₂-NHR₀ o -S(=O)₁₋₂-N(R₀)₂; o R_A y R_B de manera conjunta forman un anillo y representan -(CH₂)₂₋₅-, -CH₂CH₂OCH₂CH₂- o -CH₂CH₂NR₄CH₂CH₂-; a condición que, cuando X sea -O- y al mismo tiempo, n sea 0, R_B no representa -H;

en donde,

"alifático" es, respectivamente, un residuo alifático de hidrocarburo ramificado o no ramificado, saturado o no saturado en forma simple o múltiple, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple;

"cicloalifático" es, respectivamente, un residuo acíclico, mono o multicíclico de hidrocarburo, saturado o no saturado en forma simple o múltiple, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, cuyo número de átomos del anillo del carbono se encuentra, de preferencia, en el margen determinado (es decir, "cicloalifático C₃₋₈" presenta, de preferencia, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos del anillo de carbono); respectivamente, saturado o no saturado en forma simple o múltiple, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple

en donde, en relación con "alifático" y "cicloalifático" se entienden bajo una sustitución "sustituida en forma simple o múltiple" de una sustitución simple o múltiple de uno o más átomos de oxígeno, por ejemplo, la sustitución simple, doble, triple o total a través de los sustituyentes independientes entre sí seleccionados a partir del grupo formado por -F, -Cl,

-Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂,
 -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -
 OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀,
 -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)-
 5 NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂;

"arilo" representa respectivamente y en forma independiente, un sistema de anillo carbocíclico con al menos un anillo aromático, pero que no tiene heteroátomo en este anillo, en donde, los residuos de arilo, dado el caso, pueden estar condensados con otros
 10 sistemas de anillo saturados, no saturados (parcial) o aromáticos y donde cada residuo de arilo puede ser no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, en donde, los sustituyentes de arilo puede ser iguales o diferentes y pueden estar en cada posición del arilo deseada y posible;

"heteroarilo" representa un residuo cíclico aromático de 5-, 6- ó 7 elementos, el cual contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en donde, los heteroátomos son iguales o distintos al nitrógeno, oxígeno o azufre, y el heterociclo puede estar no sustituido o sustituido en
 15 forma simple o múltiple; en donde, en caso de la sustitución del heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar en cada posición del heteroarilo deseada o posible; y en donde, el heterociclo también puede ser parte de un sistema bicíclico o policíclico;

en donde, con respecto al "arilo" y "heteroarilo", "sustituido en forma simple o múltiple" se entiende como la sustitución simple o múltiple de uno o varios átomos de oxígeno del
 25 sistema del anillo a través de los sustituyentes seleccionados a partir del grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O⁻, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NH-
 30 C(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂; en donde, dado el caso, los átomos del anillo N mencionados anteriormente pueden ser oxidizados respectivamente (N-óxido);

en la forma de un esteroisómero aislado o la mezcla de este, los compuestos libres y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables, en donde, se extrae acetato de 4-(dimetil-
 35 amino)-1-metil-4-p-tolilciclohexilo y, de preferencia, su sal.

En el resumen de diversos residuos, a modo de ejemplo, Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' al igual que el resumen de residuos de sus sustituyentes, por ejemplo, -OR₀, -OC(=O)R₀, -
 40 OC(=O)NHR₀, un sustituyente, por ejemplo, R₀, puede tomar varios significados dentro de una sustancia para dos o varios residuos, a modo de ejemplo, -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)NHR₀.

Los compuestos conforme a la invención presentan una buena unión con el receptor ORL1 y el receptor opioide μ.

En una modalidad de preferencia, los compuestos conforme a la invención muestran una relación de afinidad entre ORL1 y μ de al menos 0,1. La relación entre ORL1 y μ se define como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$. De mayor preferencia, la relación entre ORL1 y μ es al menos 0,2 ó por lo menos 0,5; mejor aún, al menos 1,0 ó por lo menos 2,0; mucho mejor aún, al menos, 3,0 ó, por lo menos, 4,0, aún mucho mejor, al menos, 5,0 ó, por lo menos, 7,5 y, de especial preferencia, al menos 10 ó, por lo menos, 15. En una modalidad de preferencia la relación entre ORL1 y μ oscila entre 0,1 y 30, o mejor, entre 0,1 y 25.

En otra modalidad de preferencia, los compuestos conforme a la invención presentan una relación de afinidad entre ORL1 y μ superior a 30, o mejor, de al menos 50, mucho mejor, de 100, mucho mejor aún, de al menos 200 y, especialmente, de por lo menos 300.

Los compuestos conforme a la invención, de preferencia, presentan un valor K_i con respecto al receptor opioide μ de un máximo de 500 nM, de preferencia, máximo 100 nM, mucho mejor, de 50 nM, mejor aún, de un máximo de 10 nM y, en especial, de un máximo de 1,0 nM.

El especialista conoce los métodos para calcular el valor K_i del receptor opioide μ . De preferencia, el cálculo se realiza de acuerdo a lo descrito en el resumen y los ejemplos.

Los compuestos conforme a la invención, de preferencia, presentan un K_i del receptor ORL1 de máximo 500 nM; de preferencia, de máximo 100 nM; mucho mejor, 50 nM; mucho mejor aún, de máximo 10 nM y, en especial, de máximo 1,0 nM.

Los métodos para la determinación del valor K_i en el Receptor ORL1 son conocidos para el experto. De preferencia, la determinación se produce en conjunto con los ejemplos descritos.

De manera sorprendente, se ha demostrado que los compuestos que presentan afinidad con el receptor ORL1 y el receptor opioide μ , en los que la relación entre ORL1 y μ , determinada mediante $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$, oscila entre 0,1 y 25, presentan un perfil farmacológico, que presenta claras ventajas en comparación con los otros aglutinantes de receptores opioides:

1. Los compuestos conforme a la invención presentan una efectividad en modelos de dolor agudo, que algunas veces se compara con el opioide común de la Etapa 3. Al mismo tiempo, sin embargo, también se distinguen por poseer una compatibilidad claramente mejor en comparación con los opioides μ clásicos.
2. A diferencia de los opioides comunes de la Etapa 3, los compuestos conforme a la invención son claramente más efectivos en modelos de dolor de mononeuropatía y polineuropatía, lo que se debe a un sinergismo de los componentes ORL1 y opioide μ .

3. A diferencia de los opioides comunes de la Etapa 3, los compuestos conforme a la invención, presentan una amplia, de preferencia, total, división entre el efecto antialodínico o antihiperálgico y el efecto antinociceptivo en animales neuropáticos.

4. A diferencia de los opioides comunes de la Etapa 3, los compuestos conforme a la invención, presentan un efecto claramente mayor en el dolor agudo de modelos de animales que presentan dolor crónico por inflamación (entre otros, Hiperálgia Inducida en Carrageenan o CFA, dolor por inflamación visceral).

5. A diferencia de los opioides comunes de la Etapa 3, los efectos secundarios típicos del opioide μ (depresión de la respiración, dependencia/abstinencia corporal, dependencia/abstinencia síquica), disminuyen en el caso de los compuestos conforme a la invención, bajo dosis efectivas desde el punto de vista terapéutico; de preferencia, no se observan dichos efectos secundarios.

Debido a la disminución de los efectos secundarios de los opioides μ , por un lado, y la mayor efectividad en el caso de los dolores crónicos, de preferencia, neuropáticos, por otro lado, los agonistas ORL1 y μ mezclados se caracterizan por ser mucho más seguros en comparación con los opioides μ puros. Como resultado, se abre una „ventana terapéutica“ en lo que respecta al tratamiento de estados de dolor, en especial, dolores crónicos, de preferencia, dolores neuropáticos.

De preferencia, $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' , respectivamente e independientes entre sí, se seleccionan a partir del grupo formado por -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂, -NH-alifático C₁₋₆, -NH-cicloalifático C₃₋₈, -NH-alifático C₁₋₆-OH, -N(alifático C₁₋₆)₂, -N(cicloalifático C₃₋₈)₂, -N(alifático C₁₋₆-OH)₂, -NO₂, -NH-alifático C₁₋₆-cicloalifático C₃₋₈, -NH-alifático C₁₋₆-arilo, -NH-alifático C₁₋₆-heteroarilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -SH, -S-alifático C₁₋₆, -S-cicloalifático C₃₋₈, -S-alifático C₁₋₆-cicloalifático C₃₋₈, -S-alifático C₁₋₆-arilo, -S-alifático C₁₋₆-heteroarilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -OH, -O-alifático C₁₋₆, -O-cicloalifático C₃₋₈, -O-alifático C₁₋₆-OH, -O-alifático C₁₋₆-cicloalifático C₃₋₈, -O-alifático C₁₋₆-arilo, -O-alifático C₁₋₆-heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-C(=O) alifático C₁₋₆, -O-C(=O)cicloalifático C₃₋₈, -O-C(=O) alifático C₁₋₆-OH, -O-C(=O) alifático C₁₋₆-cicloalifático C₃₋₈, -O-C(=O) alifático C₁₋₆-arilo, -O-C(=O) alifático C₁₋₆-heteroarilo, -O-C(=O) arilo, -O-C(=O) heteroarilo, -C₁₋₆-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático, -C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -alifático C₁₋₆-arilo, -alifático C₁₋₆-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -C(=O) alifático C₁₋₆, -C(=O) cicloalifático C₃₋₈, -C(=O) alifático C₁₋₆-cicloalifático C₃₋₈, -C(=O) alifático C₁₋₆-arilo, -C(=O) alifático C₁₋₆-heteroarilo, -C(=O) arilo, -C(=O) heteroarilo, -CO₂H, -CO₂-alifático C₁₋₆, -CO₂-cicloalifático C₃₋₈, -CO₂-alifático C₁₋₆-cicloalifático C₃₋₈, -CO₂-alifático C₁₋₆-arilo, -CO₂-alifático C₁₋₆-heteroarilo, -CO₂-arilo, -CO₂-heteroarilo; o Y_1 e Y_1' , o Y_2 e Y_2' , o Y_3 e Y_3' , o Y_4 e Y_4' en conjunto representan =O. De preferencia, $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' son respectivamente independientes entre sí y se seleccionan a partir del grupo formado por -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂ y -OH.

En una modalidad de preferencia, uno de los residuos es $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' distinto de -H y el resto de los residuos representan -H.

- 5 En especial, $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ e Y_4' representan, de preferencia, respectivamente -H.

De preferencia, Q representa $-R_0, -C(=O)R_0$ o $-C(=NH)R_0$. De manera especial, Q representa, de preferencia, -alifático C_{1-8} , -arilo, -heteroarilo, -alifático C_{1-8} -arilo, -alifático C_{1-8} -heteroarilo, - $C(=O)$ -alifático C_{1-8} , - $C(=O)$ -arilo, - $C(=O)$ -heteroarilo, - $C(=O)$ -alifático C_{1-8} -arilo, - $C(=O)$ -alifático C_{1-8} -heteroarilo, - $C(=NH)$ -alifático C_{1-8} , - $C(=NH)$ -arilo, - $C(=NH)$ -heteroarilo, - $C(=NH)$ -alifático C_{1-8} -arilo, o - $C(=NH)$ -alifático C_{1-8} -heteroarilo.

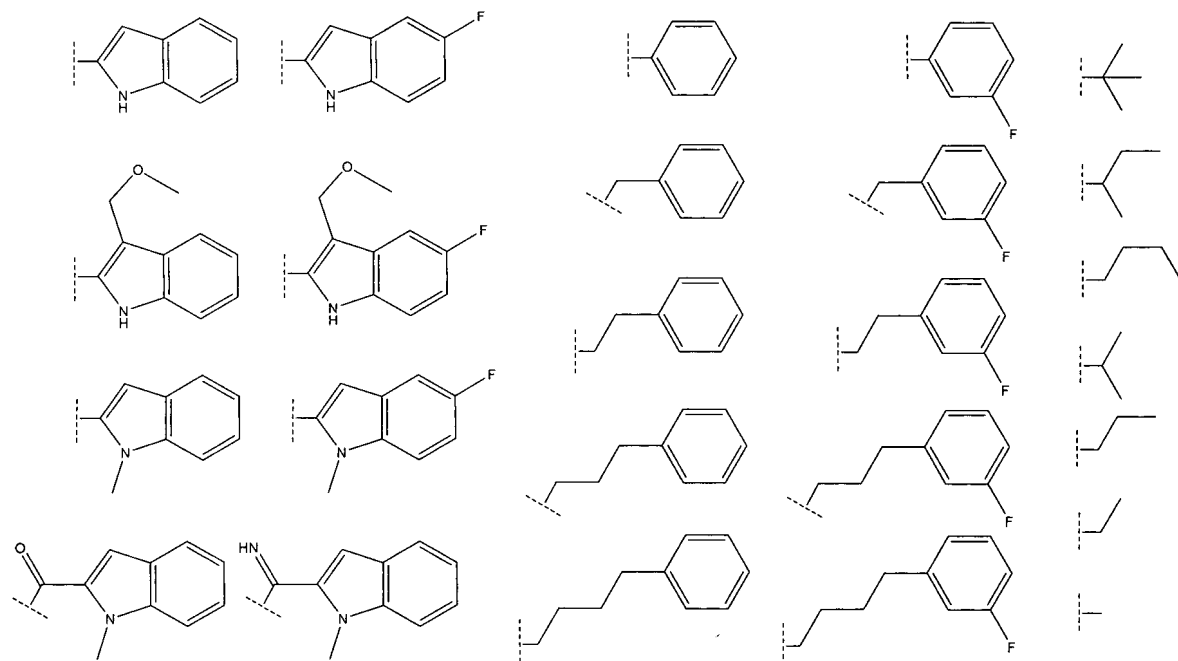
- 10

De manera especial, Q representa, de preferencia, -alifático C_{1-8} , -arilo, -heteroarilo, -alifático C_{1-8} -arilo, - $C(=O)$ -heteroarilo o - $C(=NH)$ -heteroarilo.

- 15
- Conforme a lo anterior, -arilo y -heteroarilo pueden ser respectivamente no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple, de preferencia, con sustituyentes, los cuales en forma independiente entre sí se seleccionan a partir del grupo formado por - C_{1-8} -alifático, -OH, - OC_{1-8} -alifático, - C_{1-8} -alifático-O- C_{1-8} -alifático (por ejemplo, $-CH_2-O-CH_3$), $-CF_3$, -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, -CN, -heteroarilo, - C_{1-8} -alifático-arilo y - C_{1-8} -alifático-heteroarilo.

- 20
- En una modalidad preferida, Q se selecciona a partir del grupo formado por -alquilo C_{1-8} , -fenilo, -bencilo, -pirrolilo, -furilo, -tienilo, piridilo, -indolilo, -benzofurilo y -benzotienilo, en donde, estos pueden estar no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple, de preferencia, con sustituyentes, los cuales se seleccionan en forma independiente entre sí a partir del grupo formado por -alifático C_{1-8} , -OH, -alifático OC_{1-8} , -alifático C_{1-8} -O-alifático C_{1-8} , $-CF_3$, -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, -CN, -heteroarilo, -alifático C_{1-8} -arilo y -alifático C_{1-8} -heteroarilo (por ejemplo, -etil-4-piridilo). De especial preferencia, Q se selecciona a partir del grupo formado por:

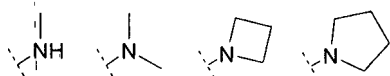
- 25



R_0 de preferencia, representa respectivamente y en forma independiente -alifático C_{1-8} , -cicloalifático C_{3-12} , -arilo, -heteroarilo, -alifático C_{1-8} -cicloalifático- C_{3-12} , -alifático C_{1-8} -arilo o -alifático C_{1-8} -heteroarilo. Conforme a lo anterior, -alifático C_{1-8} -cicloalifático C_{3-12} , -alifático C_{1-8} -arilo o -alifático C_{1-8} -heteroarilo significa que los residuos -cicloalifático C_{3-12} , -arilo o -heteroarilo, respectivamente, están unidos se secaron sobre a un puente -alifático C_{1-8} de dos uniones. Los ejemplos preferidos para -alifático C_{1-8} -arilo son $-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2CH_2-C_6H_5$, y $-CH=CH-C_6H_5$.

De preferencia, R_1 y R_2 , independientes entre sí representan -H; -alifático C_{1-6} ; -cicloalifático C_{3-8} ; -alifático C_{1-6} -arilo, -alifático C_{1-6} -cicloalifático C_{3-8} o -alifático C_{1-6} -heteroarilo; o los residuos R_1 y R_2 forman conjuntamente un anillo y significan $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NR_4CH_2CH_2-$ o $-(CH_2)_{3-6}-$, a condición que, R_1 y R_2 , de preferencia, representen -H, pero no ambos al mismo tiempo. Mejor aún, R_1 y R_2 , independientes entre sí, representan -H; -alifático C_{1-5} ; o los residuos R_1 y R_2 juntos forman juntos forman un anillo y significan $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NR_4-CH_2CH_2-$ o $-(CH_2)_{3-6}-$, en donde, R_4 , de preferencia, significa -H o -alifático C_{1-5} , a condición que, R_1 y R_2 de preferencia, representen -H, pero no ambos al mismo tiempo. De especial preferencia son los compuestos en donde R_1 y R_2 , independientes entre sí, representan $-CH_3$ o -H, en donde, R_1 y R_2 representen -H, pero no ambos al mismo tiempo; o R_1 y R_2 forman un anillo y significan $-(CH_2)_{3-4}-$. De mejor preferencia son los compuestos en donde R_1 y R_2 representan $-CH_3$ o en donde R_1 representa -H y R_2 representa $-CH_3$.

De especial preferencia, R_1 y R_2 juntos con un átomo de nitrógeno, al cual están unidos se secaron sobre, forman uno de los siguientes grupos funcionales:



De preferencia, R_3 representa -alifático C_{1-8} , -cicloalifático C_{3-8} , -arilo, -heteroarilo; o -arilo, -heteroarilo o -cicloalifático C_{3-8} unidos se secaron sobre mediante un grupo -alifático C_{1-3} .

De especial preferencia, R_3 representa -etil, -propil, -butil, -pentil, -hexil, -heptil, -ciclopentil, -ciclohexil, -fenilo, -bencilo, -naftil, -antracenil, -tiofenil, -benzotiofenil, -furilo, -benzofuranil, -benzodioxolanil, -indolilo, -indanil, -benzodioxanil, -pirrolilo, -piridilo, -pirimidilo o -pirazinil, respectivamente, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; -cicloalifático C_{5-6} , -fenilo, -naftil, -antracenil, -tiofenil, -benzotiofenil, -piridilo, -furilo, -benzofuranil, -benzodioxolanil, -indolilo, -indanil, -benzodioxanil, -pirrolilo, -pirimidilo, -triazolilo o -pirazinilo no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple unidos se secaron sobre mediante un grupo -alifático C_{1-3} , saturado y no ramificado, respectivamente.

Mejor aún, R_3 representa -propil, -butil, -pentil, -hexil, -fenilo, -furilo, -tiofenil, -naftil, -bencilo, -benzofuranil, -indolilo, -indanil, -benzodioxanil, -benzodioxolanil, -piridilo, -pirimidilo, -pirazinil, -triazolilo o -benzotiofenil, respectivamente, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; -fenilo, -furilo o -tiofenil, respectivamente, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple unidos se secaron sobre mediante un grupo -alifático C_{1-3} , saturado y no ramificado.

Mucho mejor aún, R_3 representa -propil, -butil, -pentil, -hexil, -fenilo, -fenetil, -tiofenil, -piridilo, -triazolil, -benzotiofenilo o -bencilo, respectivamente sustituidos o no sustituidos; de especial preferencia, representa -propil, -3-metoxipropil, -butil, -pentil, -hexil, -fenilo, -3-metilfenil, -3-fluorfenil, -benzo[1,3]-dioxolil, -tienilo, -benzotiofenil, -4-clorbenzil, -bencilo, -3-clorbenzil, -4-metilbenzil, -2-clorbenzil, -4-fluorbenzil, -3-metilbenzil, -2-metilbenzil, -3-fluorbenzil, -2-fluorbenzil, -1-metil-1,2,4-triazolilo o -fenetil.

Mejor aún, R_3 representa -butil, -etil, -3-metoxipropil, -benzotiofenil, -fenilo, -3-metilfenil, -3-fluorfenil, -benzo[1,3]-dioxolil, -bencilo, -1-metil-1,2,4-triazolil, -tienilo o -fenetil.

Mucho mejor aún, R_3 representa -fenilo, -bencilo o -fenetil, respectivamente no sustituidos o sustituidos en el anillo en forma simple o múltiple; -alifático C_{1-5} , -cicloalifático C_{4-6} , -piridilo, -tienilo, -tiazolil, -imidazolil, -1,2,4 triazolilo o -benzimidazolil, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple.

De especial preferencia, R_3 representa -fenilo, -bencilo, -fenetil, -tienilo, -piridilo, -tiazolil, -imidazolil, -1,2,4 triazolil, -benzimidazolilo o -bencilo, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂; -etil, -n-propil, -2-propil, -alil, -n-butil, -iso-butil, -sec.-butil, -tert.-butil, -n-pentil, -iso-pentil, -neo-pentil, -n-hexil, -ciclopentilo o -ciclohexil, respectivamente, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅, en donde, de

preferencia, -tienilo, -piridilo, -tiazolil, -imidazolil, -1,2,4 triazolilo y -benzimidazolilo no están sustituidos.

De especial preferencia, R_3 representa -fenilo, no sustituido o sustituido en forma simple con -F, -Cl, -CN, -CH₃; -tienilo; -etil, -n-propilo o -n-butil, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple con -OCH₃, -OH o -OC₂H₅, en especial, con -OCH₃.

De preferencia, R_4 representa -H, -alifático C₁₋₅, -cicloalifático C₃₋₈, -arilo, -heteroarilo, -alifático C₁₋₆-arilo, -alifático C₁₋₆-cicloalifático C₃₋₈, -alifático C₁₋₆-heteroarilo, -C(=O)arilo, -C(=O)heteroarilo, o -C(=O)alifático C₁₋₆, mejor aún, representa -H o -alifático C₁₋₅.

De preferencia, n representa un entero de 0 a 6, mejor aún, representa 0, 1, 2 ó 3, mucho mejor aún, representa 0 ó 1, de especial preferencia, n = 0.

De preferencia, R_B representa -H, -alifático C₁₋₆, -cicloalifático C₃₋₈, -alifático C₁₋₆-cicloalifático C₃₋₈, -alifático C₁₋₆-arilo, -alifático C₁₋₆-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -C(=O)H, -C(=O)alifático C₁₋₆, -C(=O)cicloalifático C₃₋₈, -C(=O)alifático C₁₋₆-cicloalifático C₃₋₈, -C(=O)alifático C₁₋₆-arilo, -C(=O)-alifático C₁₋₆-heteroarilo, -C(=O)-cicloalifático C₃₋₈-arilo, -C(=O)-cicloalifático C₃₋₈-heteroarilo, -C(=O)arilo, -C(=O)heteroarilo, -C(=O)OH, -CO₂-alifático C₁₋₆, -CO₂-cicloalifático C₃₋₈, -CO₂-alifático C₁₋₆-cicloalifático C₃₋₈, -CO₂-alifático C₁₋₆-arilo, -CO₂-alifático C₁₋₆-heteroarilo, -CO₂-arilo, -CO₂-heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)Nhalifático C₁₋₆, -C(=O)NHcicloalifático C₃₋₈, -C(=O)Nhalifático C₁₋₆-cicloalifático C₃₋₈, -C(=O)Nhalifático C₁₋₆-arilo, -C(=O)Nhalifático C₁₋₆-heteroarilo, -C(=O)Nharilo, -C(=O)NHheteroarilo, -C(=O)N(alifático C₁₋₆)₂, -C(=O)N(cicloalifático C₃₋₈)₂, -C(=O)N(alifático C₁₋₆-cicloalifático C₃₋₈)₂, -C(=O)N(alifático C₁₋₆-arilo)₂, -C(=O)N(alifático C₁₋₆-heteroarilo)₂, -C(=O)N(arilo)₂, -C(=O)N(heteroarilo)₂, -S(=O)₁₋₂-alifático C₁₋₆, -S(=O)₁₋₂-cicloalifático C₃₋₈, -S(=O)₁₋₂-alifático C₁₋₆-cicloalifático C₃₋₈, -S(=O)₁₋₂-alifático C₁₋₆-arilo, -S(=O)₁₋₂-alifático C₁₋₆-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-cicloalifático C₃₋₈-arilo, -S(=O)₁₋₂-cicloalifático C₃₋₈-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-arilo, -S(=O)₁₋₂-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-Oalifático C₁₋₆, -S(=O)₁₋₂-Ocicloalifático C₃₋₈, -S(=O)₁₋₂-Oalifático C₁₋₆-cicloalifático C₃₋₈, -S(=O)₁₋₂-Oalifático C₁₋₆-arilo, -S(=O)₁₋₂-Oalifático C₁₋₆-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-Oarilo, -S(=O)₁₋₂-Oheteroarilo, -S(=O)₁₋₂-NH₂, -S(=O)₁₋₂-Nhalifático C₁₋₆, -S(=O)₁₋₂-NHcicloalifático C₃₋₈, -S(=O)₁₋₂-Nhalifático C₁₋₆-cicloalifático C₃₋₈, -S(=O)₁₋₂-Nhalifático C₁₋₆-arilo, -S(=O)₁₋₂-Nhalifático C₁₋₆-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-Nharilo, -S(=O)₁₋₂-NH-heteroarilo, -S(=O)₁₋₂-N(alifático C₁₋₆)₂, -S(=O)₁₋₂-N(cicloalifático C₃₋₈)₂, -S(=O)₁₋₂-N(alifático C₁₋₆-cicloalifático C₃₋₈)₂, -S(=O)₁₋₂-N(alifático C₁₋₆-arilo)₂, -S(=O)₁₋₂-N(alifático C₁₋₆-heteroarilo)₂, -S(=O)₁₋₂-N(arilo)₂ o -S(=O)₁₋₂-N(heteroarilo)₂.

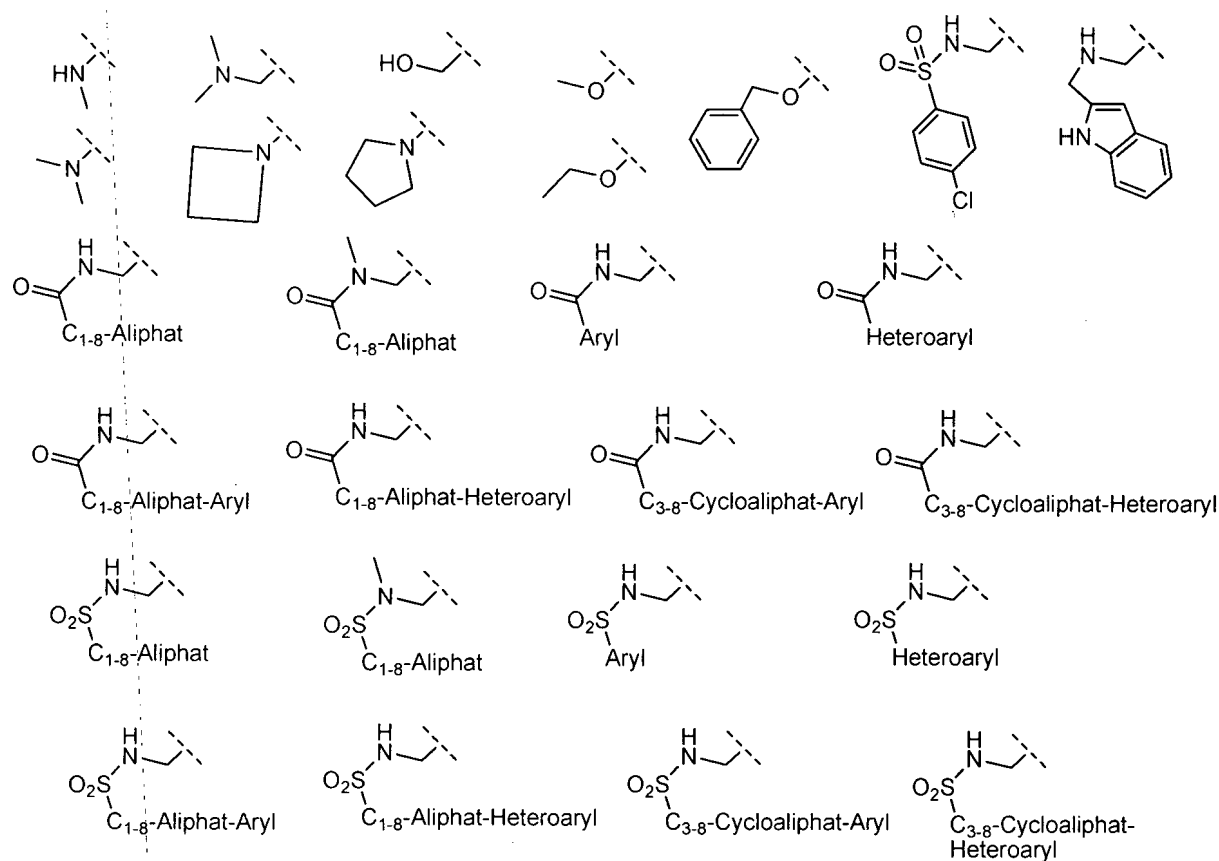
De especial preferencia, R_B representa -H, -alifático C₁₋₈, -alifático C₁₋₈-arilo, -alifático C₁₋₈-heteroarilo, -C(=O)-alifático C₁₋₈, -C(=O)-alifático C₁₋₈-arilo, -C(=O)-alifático C₁₋₈-heteroarilo, -C(=O)-cicloalifático C₃₋₈-arilo, -C(=O)-cicloalifático C₃₋₈-heteroarilo, -C(=O)NH-alifático C₁₋₈, -S(=O)₁₋₂-alifático 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.

De preferencia, X representa -O- o -NR_A-, de especial preferencia, representa -NR_A-.

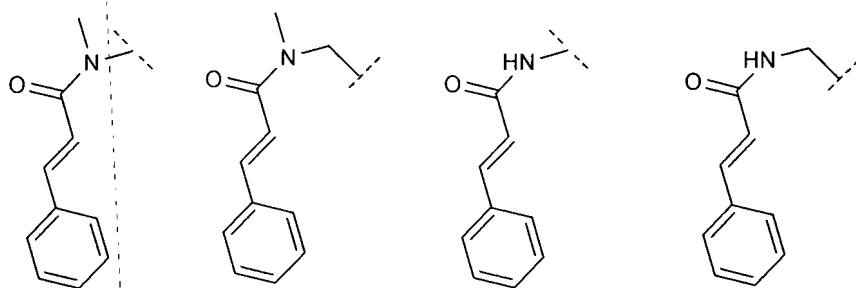
5 Cuando X es -O-, entonces, de preferencia, R_B no es -H. Cuando R_B representa -H, entonces, de preferencia, n es 1, 2, 3 ó 4. Cuando X representa -O-, entonces, de preferencia, n representa 0 ó 1 y R_B representa, de preferencia, -alifático C₁₋₈ o -alifático C₁₋₈-arilo.

10 Cuando X representa -NR_A-, entonces R_A representa -H, -R₀, -S(=O)₀₋₂R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀ o -C(=O)N(R₀)₂; de preferencia, representa -H o -R₀ (en especial, -alifático C₁₋₈); de especial preferencia, representa -H o -CH₃; o R_A de manera conjunta con R_B forman un anillo y representa -(CH₂)₃₋₄-.

De preferencia, el grupo representa "R_B-X-(CH₂)_n-"

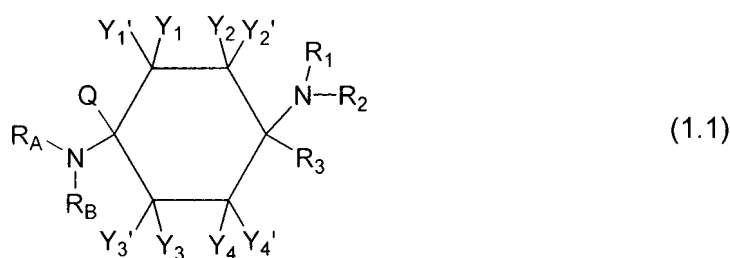


15 A continuación se ilustran sustitutos preferidos del Grupo -(CH₂)_n-NH-C(=O)-alifático C₁₋₈-arilo:



En una modalidad preferida, los compuestos según la invención son R_A = R_B. En otra modalidad preferida los compuestos conforme a la invención son R_A ≠ R_B.

En una modalidad especialmente preferida de los compuestos conforme a la invención, $n = 0$ y X representa $-NR_A-$. Por lo tanto, se trata de 1,4-diamina disustituida geminal de la fórmula general (1.1),



en donde al menos uno de los dos grupos aminos no puede sustituirse, o ninguno de los dos grupos puede sustituirse, por dos residuos de hidrógeno al mismo tiempo.

Para el propósito de la descripción, los residuos de hidrocarburo se subdividen en residuos de hidrocarburo alifático, por un lado, y, por otro lado, residuos de hidrocarburo aromático.

Los residuos de hidrocarburo alifático, a su vez, se subdividen en residuos de hidrocarburo alifático no cíclico (= "alifáticos") y residuos de hidrocarburo alifático cíclico, es decir, residuos de hidrocarburo alicíclico (= "cicloalifáticos"). Los cicloalifáticos pueden ser monocíclicos o multicíclicos. Los residuos de hidrocarburo alicíclicos (cicloalifáticos) comprenden carbociclos alifáticos puros y heterociclos alifáticos, es decir, a menos que no se especifique lo contrario, los „cicloalifáticos“ comprenden carbociclos alifáticos puros (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclos alifáticos puros (por ejemplo, piperidilo o piperazilo), como también sistemas no aromáticos, multicíclicos o mixtos (por ejemplo, decalinilo, decahidroquinolinilo).

A su vez, los hidrocarburos aromáticos se subdividen en hidrocarburos aromáticos carbocíclicos (= "arilo"), por un lado, e hidrocarburos aromáticos heterocíclicos (= "heteroarilo"), por otro.

La coordinación de los sistemas multicíclicos, al menos parcialmente aromáticos, depende preferentemente de si al menos un anillo aromático del sistema multicíclico posee por lo menos un heteroátomo (por lo general, N, O o S). Si existe al menos uno de estos heteroátomos en este anillo, de preferencia se trata de un "heteroarilo" (lo mismo sucede cuando, dado el caso, existe otro anillo carbocíclico aromático o no aromático con o sin heteroátomo como un ciclo adicional del sistema multicíclico); si en ninguno de los diversos anillos aromáticos del sistema multicíclico no existe un heteroátomo, de preferencia, se trata de un „arilo“ (lo mismo ocurre cuando en un ciclo no aromático adicional del sistema multicíclico existe un heteroátomo anular).

Por consiguiente, dentro de los sustituyentes cíclicos preferentemente existe la siguiente prioridad en lo que respecta a la coordinación: heteroarilo > arilo > cicloalifático.

Para el propósito de la descripción, no se ha hecho una diferencia desde el punto de vista conceptual entre residuos de hidrocarburo de un enlace y de varios enlaces, por ejemplo, dos; es decir, "C₁₋₃-alifático" comprende, según el contexto, -C₁₋₃-alquilo, -C₁₋₃-alquenilo y -C₁₋₃-alquinilo, como también -C₁₋₃-alquilen-, -C₁₋₃-alquenilo- y C₁₋₃-alquinileno-, por ejemplo.

De preferencia, el alifático es un residuo de hidrocarburo alifático respectivamente ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple. En tanto exista el alifático sustituido en forma simple o múltiple, los sustituyentes son independientes entre sí y se seleccionan a partir del grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -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. De este modo, se conforman los residuos de hidrocarburo "alifáticos" acíclicos saturados o no saturados, los cuales pueden ser ramificados o de cadena recta, es decir, alcanilo, alquenilo y alquinilo. Conforme a lo anterior, el alquenilo presenta al menos un enlace doble C=C y el alquinilo presenta al menos un enlace triple C≡C. Los alifáticos preferidos no sustituidos de un enlace comprenden -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂-CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂-CH₂CH₃ y -CH₂CH₂-CH₂CH₂CH₂CH₃; y además, -CH=CH₂, -C≡CH, -CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH₂C≡CH, -C≡CCH₃ y -CH=CHCH=CH₂. Los alifáticos preferidos no sustituidos alifáticos de dos enlaces comprenden -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -CH-(CH₂CH₃)CH₂- y -CH₂CH₂-CH₂CH₂-; y además, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂C≡C- y -C≡C-CH₂-. Los alifáticos preferidos sustituidos de un enlace comprenden -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CHOHCH₃, -CH₂OCH₃ y CH₂CH₂OCH₃. Los alifáticos preferidos sustituidos de dos enlaces comprenden -CF₂-, -CF₂CF₂-, -CH₂CHOH-, -CHOHCH₂- y -CH₂CHOHCH₂-. De manera especial se prefieren metil, etil, n-propilo y n-butil.

De preferencia, el cicloalifático es, respectivamente, un residuo de hidrocarburo saturado o no saturado, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, alifático (es decir, no aromático), mono- o multicíclico. El número de átomos del anillo de carbono se encuentra, de preferencia, en el campo determinado (es decir, un cicloalifático "C₃₋₈" presenta, de preferencia, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos del anillo de carbono). Para propósitos de descripción, "cicloalifático C₃₋₈" es, de preferencia, un hidrocarburo cíclico con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos del anillo de carbono, saturado o no saturado, pero no aromático, en donde, dado el caso, uno o dos átomos de carbono independientes entre sí, se reemplazan a través de un heteroátomo S, N u O. En tanto el cicloalquilo sea sustituido en forma simple o múltiple, los sustituyentes son independientes entre

sí y se seleccionan a partir del grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -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. De manera conveniente, el cicloalifático C₃₋₈ se selecciona a partir del grupo formado por ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil, ciclopentenil, ciclohexenil, cicloheptenil y ciclooctenil, y también, tetrahidropirani, dioxanil, dioxolanil, morfolinil, piperidinil, piperazinil, pirazolinonilo y pirrolidinil.

De preferencia, en relación con "alifático", en particular, "cicloalifático", "sustituidos en forma simple o múltiple" se entiende como la sustitución simple o múltiple, por ejemplo, sustitución simple, doble, triple o cuádruple, de uno o varios átomos de oxígeno a través de -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -OC(=O)alquilo C₁₋₆, -SH, -NH₂, -NHalquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆ o -C(=O)OH. De preferencia, son los compuestos, en donde, „alifático sustituido“ o „cicloalifático sustituido“ significan alifático o cicloalifático sustituido con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Los sustituyentes preferidos son -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ y -C(=O)OH.

Bajo residuos sustituidos en forma múltiple se debe entender aquellos residuos en donde en átomos distintos o iguales, son sustituidos en forma múltiple, por ejemplo, sustituidos dos o tres veces, a modo de ejemplo, tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso de -CF₃ o -CH₂CF₃, o en distintos lugares, como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple se puede realizar con sustituyentes iguales o distintos. Dado el caso, un sustituyente también puede sustituirse por su parte; de este modo, se comprende a -Oalifático, entre otros, también, -OCH₂CH₂O-CH₂CH₂-OH. De preferencia, el alifático o cicloalifático se sustituye con -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Mejor aún, se prefiere que el alifático o cicloalifático se sustituya con -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅.

De preferencia, arilo representa respectivamente y en forma independiente un sistema de anillos carbocíclicos con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomo en este anillo, en donde, los residuos de arilo, dado el caso, pueden ser condensados con otros sistemas de anillo saturados, no saturados (parcial) o aromáticos y donde cada residuo de arilo puede ser no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, en donde, los sustituyentes del arilo pueden ser iguales o diferentes y estar en cada posición del arilo deseada y posible. Los arilos preferidos son fenilo, naftil, antracenil, fenantrenil, fluorantenil, fluorenil, indanilo y tetralinil. En especial, se prefiere fenilo y naftil. En tanto el arilo esté sustituido en forma simple o múltiple, los sustituyentes del arilo pueden ser iguales o diferentes y estar en la posición del arilo deseada o posible, y son independientes entre sí y se seleccionan a partir del grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O⁻, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)-NHR₀, -

OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Los arilos sustituidos preferidos son 2-fluor-fenilo, 3-fluor-fenilo, 4-fluor-fenilo, 2,3-difluor-fenilo, 2,4-difluor-fenilo, 3,4-difluor-fenilo, 2-clor-fenilo, 3-clor-fenilo, 4-clor-fenilo, 2,3-diclor-fenilo, 2,4-diclor-fenilo, 3,4-diclor-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.

De preferencia, el heteroarilo representa un residuo aromático cíclico de 5-, 6- ó 7 elementos, el cual contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en donde, los heteroátomos son iguales o distintos al nitrógeno, oxígeno o azufre, y el heterociclo puede ser no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple; en donde, en caso de la sustitución en el heterociclo los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar en cada posición del heteroarilo deseada o posible; y en donde, el heterociclo también puede ser parte de un sistema bicíclico o policíclico. De preferencia, el "heteroarilo" se selecciona a partir del grupo formado por pirrolilo, indolilo, furilo (furanil), benzofuranil, tienilo (tiofenil), benzotienil, benzotiadiazolil, benzooxadiazolil, benzotiazolil, benzooxazolil, benzotriazolil, benzodioxolanil, benzodioxanil, ftalazinil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, isoxazoil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, piranil, Indazolil, purinil, indolizinil, quinolinil, isoquinolinil, quinazolinil, carbazolil, fenazinil, fenotiazinilo o oxadiazolil, en donde, el enlace se puede realizar sobre cada elemento deseado y posible del anillo de los residuos de heteroarilo. En tanto el heteroarilo sea sustituido en forma simple o múltiple, los sustituyentes de heteroarilo son iguales o distintos y están en cada posición deseada y posible del heteroarilo, y son independientes entre sí y se seleccionan a partir del grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)-N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NH-C(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂.

En relación con el "arilo" o "heteroarilo" se entiende que, "sustituido en forma simple o múltiple" corresponde a una sustitución simple o múltiple, por ejemplo, una sustitución doble, triple, cuádruple o quintuple de uno o varios átomos de oxígeno del sistema de anillos.

En especial se prefieren los sustituyentes de arilo y heteroarilo, respectivamente, independientes entre sí y seleccionados a partir 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. Los sustituyentes preferidos son -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, -SH, -NH₂, -NHalquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆ o -C(=O)OH. Los compuestos preferidos son „arilo sustituido" o „heteroarilo sustituido", que significan arilo o heteroarilo sustituidos con -F, -Cl, -Br,

-I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Los sustituyentes especialmente preferidos son -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ y -C(=O)OH.

Los compuestos conforme a la invención pueden existir en forma de un esteroisómero simple o de sus mezclas, en forma de compuestos libres y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente compatibles.

De acuerdo al modelo de sustitución, los compuestos conforme a la invención pueden ser quirales o aquirales.

Según la sustitución respecto al anillo de ciclohexano, en los compuestos conforme a la invención se puede tratar de isómeros, en los que el modelo de sustitución en la posición 1,4 (Posición 1: >C(NR₁R)R₃; Posición 4: >CQ((CH₂)_nXR_B) también puede designarse con sin/anti. Los "sin/anti-isómeros" son subgrupos de los esteroisómeros (isómeros de configuración).

En una modalidad de preferencia el exceso diastereomérico del sin-isómero puede ser de al menos un 50%, de mayor preferencia, por lo menos un 75%, mucho mejor, al menos un 90%, aún mejor, al menos un 95% y, en especial, un 99%. En otra modalidad de preferencia el exceso diastereomérico del anti-isómero es de al menos un 50 %, mucho mejor, de por lo menos un 75 %, aún mejor, de al menos un 90%, aún mucho mejor, de mínimo un 95%, y en especial, de al menos un 99%.

El especialista conoce métodos apropiados para dividir los isómeros (diastereómeros). A modo de ejemplo, podemos mencionar la cromatografía por columna, HPLC preparativa y procesos de cristalización.

Si los compuestos conforme a la invención son quirales, de preferencia existen como racematos o un enantiómero enriquecido. En una modalidad de preferencia, el exceso enantiomérico (ee) del enantiómero S es de al menos un 50%, de mayor preferencia, por lo menos un 75%, mucho mejor, de mínimo un 90%, mucho mejor aún, de por lo menos un 99%. En otra modalidad de preferencia, el exceso enantiomérico del enantiómero R es de al menos un 50%, de mayor preferencia, por lo menos un 75%, mucho mejor, de mínimo un 90%, mucho mejor aún, de un 95% y, en especial, de un 99%.

El especialista conoce los métodos apropiados para dividir los enantiómeros. A modo de ejemplo, podemos mencionar la HPLC preparativa en fases quirales estacionarias y la transformación a un producto intermedio diastereómero. La transformación a intermedio diastereómero, puede realizarse, por ejemplo, formando una sal con ayuda de ácidos quirales de enantiómeros puros. Después de dividir el diastereómero formado de esta manera, la sal puede volver a transformarse en la base libre u otra sal.

A menos que se especifique lo contrario, cada referencia a los compuestos conforme a la invención comprende todos los isómeros (por ejemplo, estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros) en cualquier relación de mezcla.

- 5 A menos que se especifique lo contrario, cada referencia los compuestos conforme a la invención comprende los compuestos libres (es decir, las formas que no existen como sal) y todas las sales compatibles desde el punto de vista fisiológico.

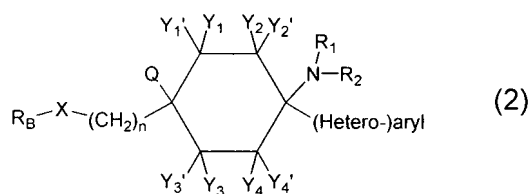
- 10 Para el propósito de la descripción, las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos conforme a la invención existen como sales con aniones o ácidos del compuesto correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos, que son fisiológicamente compatibles, en especial al emplearlos en humanos y mamíferos.

- 15 Algunos ejemplos de sales fisiológicamente compatibles son las 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 glutamínico, ácido sacarínico, ácido monometilsebáceo, ácido 5-oxo-
 20 prolínico, ácido hexan-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ó 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipónico, ácido acetilglucínico, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrrico y/o del ácido aspártico. De especial preferencia son el clorhidrato, el citrato y el hemicitrato.

- Las sales fisiológicamente compatibles con cationes o bases son sales del compuesto correspondiente, en forma de anión con al menos un catión, de preferencia, inorgánico, en especial, para el uso en humanos y/o mamíferos. De especial preferencia son las sales de
 25 metales alcalinos y alcalinotérreos, pero también sales de amonio, en especial, sales de (mono)sodio o (di)sodio, (mono)potasio o (di)potasio, magnesio o calcio.

- A continuación, se explican formas preferentes de modalidades de los compuestos conforme a la invención. A menos que se especifique lo contrario, todas las definiciones ya entregadas con
 30 respecto a los sustituyentes (es decir, por ejemplo, de R_0 bis R_4 , Y_1 bis Y_4' , Q etc.) son apropiadas y, por lo tanto, no volverán a repetirse.

- Las modalidades preferidas de los compuestos según la invención de la fórmula general (1) tienen la fórmula general (2):
 35

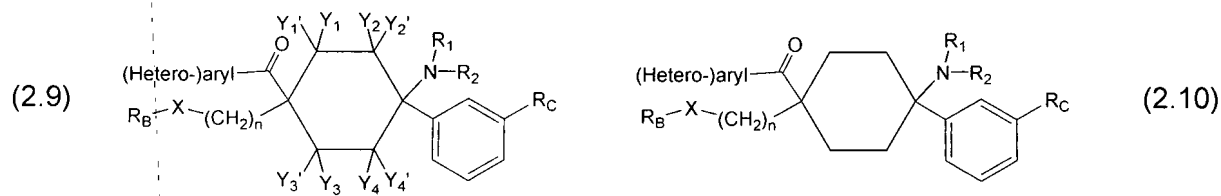
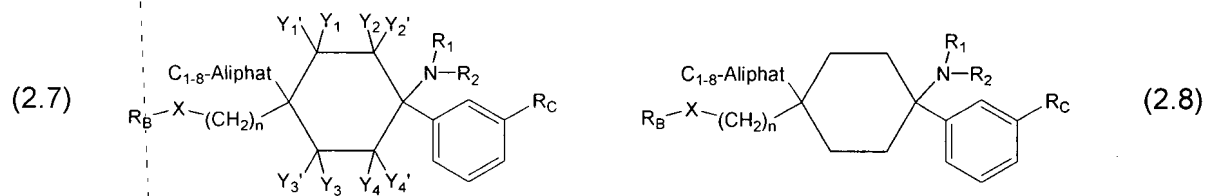
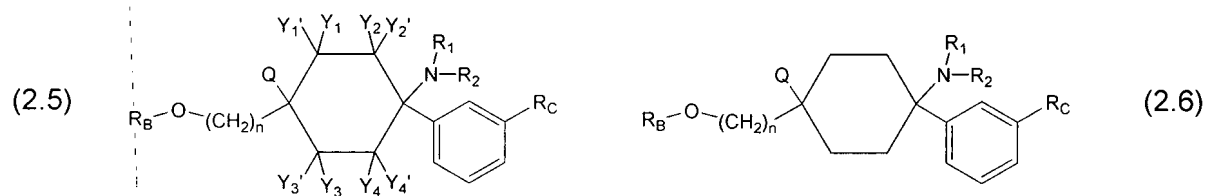
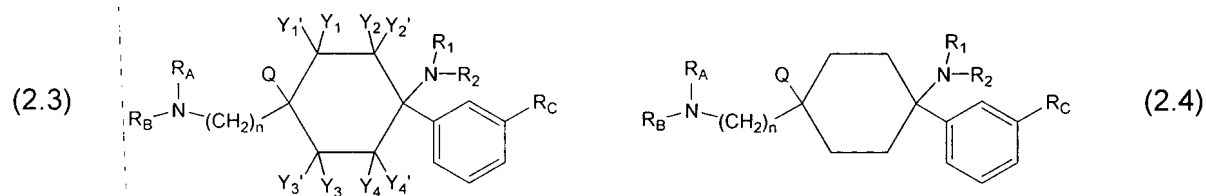
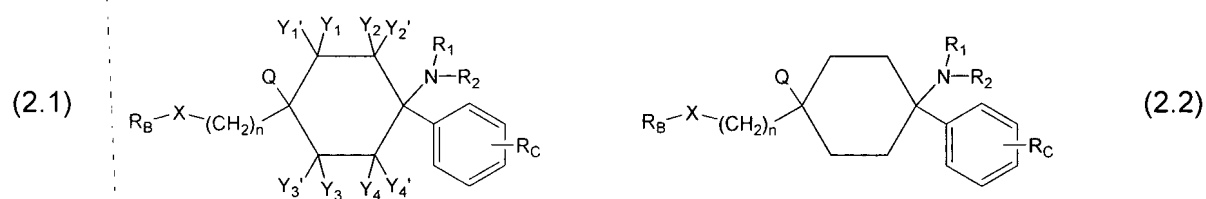


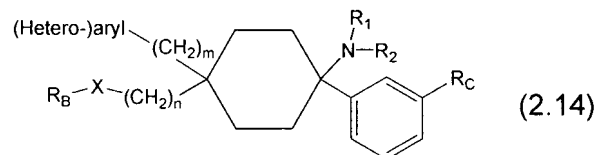
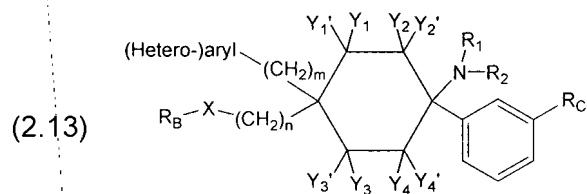
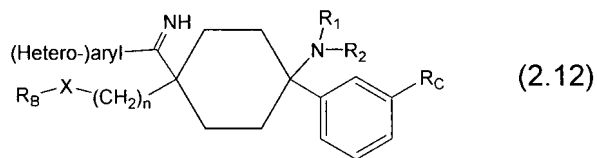
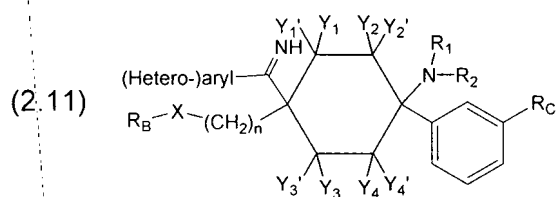
en donde,

(Hetero-)arilo representa heteroarilo o arilo; de preferencia, fenilo; respectivamente, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, en donde, los sustituyentes de preferencia, en forma independiente entre sí, se seleccionan a partir del grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-R₀, -C(=O)-N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)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; mejor aún, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CN y -NO₂.

10

Las modalidades especialmente preferidas de los compuestos según la invención de la fórmula general (2) tienen la fórmula general (2.1), (2.2), (2.3), (2.4), (2.5), (2.6), (2.7), (2.8), (2.9), (2.10), (2.11), (2.12), (2.13) o (2.14):



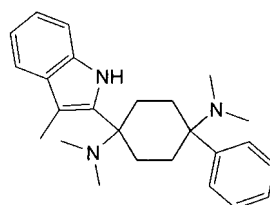
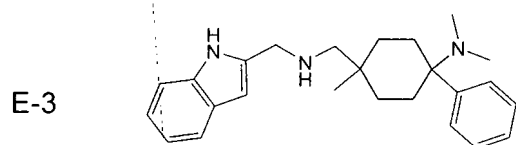
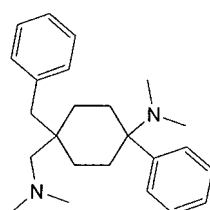
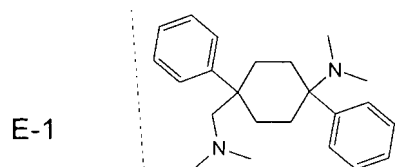


en donde,

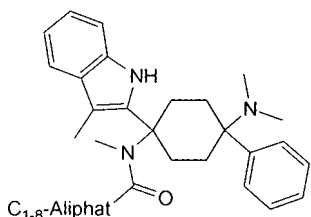
R_C representa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH o -OCH₃; y, mientras esté presente, (hetero-)arilo representa heteroarilo o arilo; de preferencia, representa -fenilo, -bencilo o -2-indolilo; respectivamente, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple, en donde, los sustituyentes de preferencia, en forma independiente entre sí se seleccionan a partir del grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)-NH-R₀, -C(=O)-N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)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; mejor aún, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CN y -NO₂; y

m representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

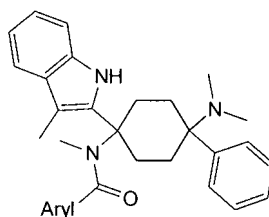
Los sustitutos preferidos de los compuestos de la fórmula general (2.14) son, por ejemplo, los compuestos E-1 a E-12:



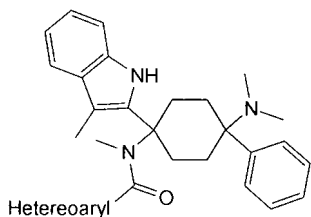
E-5



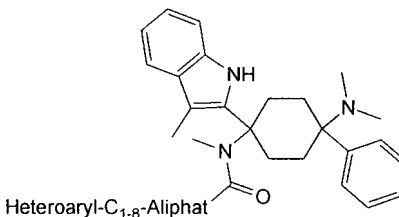
E-6



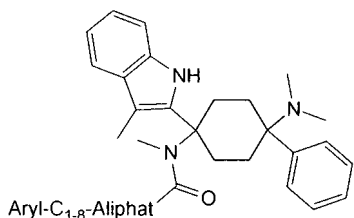
E-7



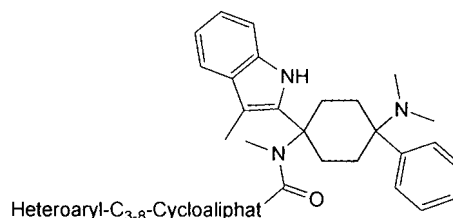
E-8



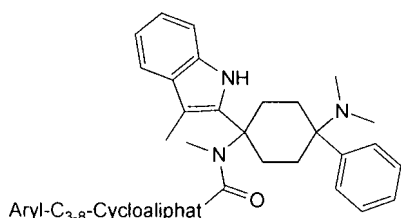
E-9



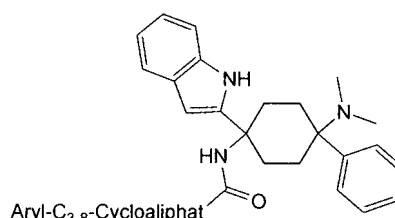
E-10



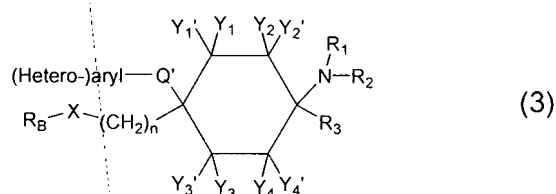
E-11



E-12



Otras modalidades preferidas de los compuestos conforme a la invención de la fórmula general (1) tienen la fórmula general (3):

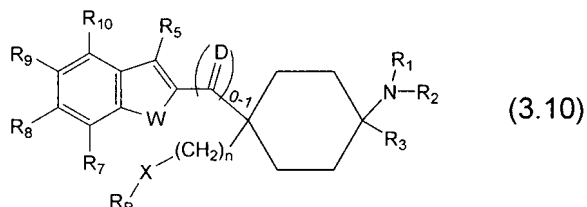
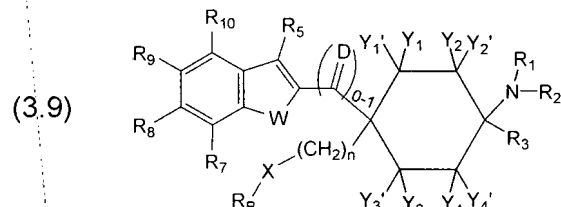
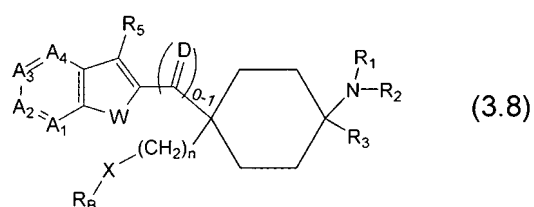
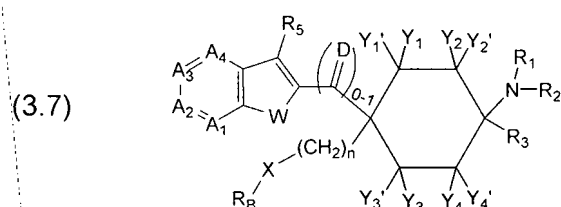
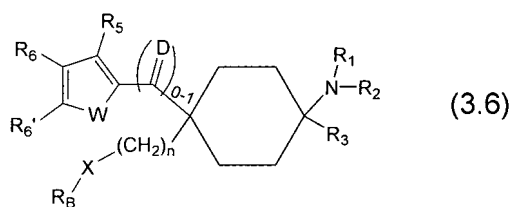
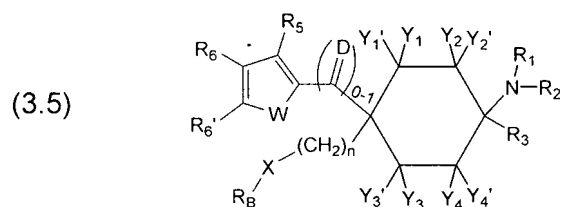
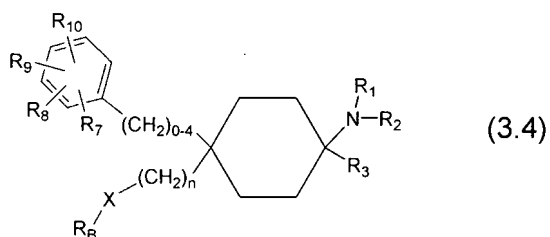
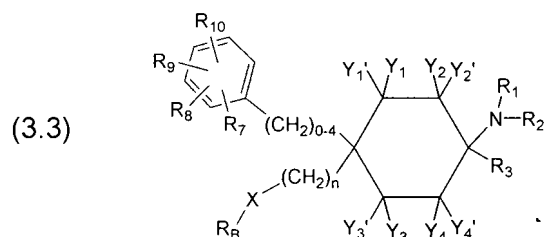
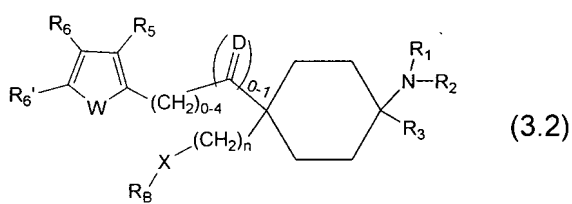
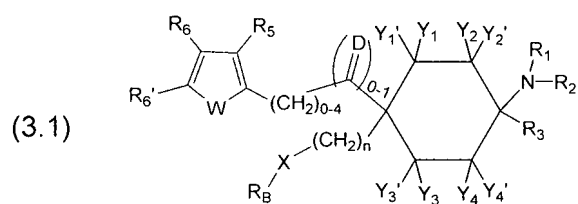


5 en donde,

Q' representa $-(CH_2)_{0-4}-$, $-C(=O)-$ o $-C(=NH)-$; y

(Hetero-)arilo representa heteroarilo o arilo; de preferencia, fenilo; respectivamente, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, en donde, los sustituyentes de preferencia, en forma independiente entre sí, se seleccionan a partir del grupo formado por $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH-R_0$, $-C(=O)-N(R_0)_2$, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, $-SH$, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)-OR_0$, $-NH-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$ y $-NHC(=O)N(R_0)_2$; mejor aún, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-CN$ y $-NO_2$.

Las modalidades especialmente preferidas de los compuestos conforme a la invención de la fórmula general (3) tienen la fórmula general (3.1), (3.2), (3.3), (3.4), (3.5), (3.6), (3.7) o (3.8):



5 en donde y mientras esté presente,

D representa =O o =NH;

W representa -O-, -S-, -NR₁₁-, -CR₁₂=CR₁₃-, -CR₁₂=N- o -N=CR₁₃-; de preferencia, representa -O-, -S-, o -NR₁₁-; de especial preferencia, representa -NR₁₁-;

R₅, R₆, R₆', R₁₁, R₁₂ y R₁₃ independientes entre sí representan respectivamente -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, o R₆ y R₆', o R₆' y R₁₂ juntos forman un anillo de cinco o seis elementos, saturado, no saturado en forma parcial o aromático, no sustituido o sustituido en

forma simple o múltiple, el cual, dado el caso, comprende uno o dos heteroátomos del anillo, que independiente entre sí, se selecciona de N, S y O;

A_1 representa $-N=$ o $-CR_7=$,

5 A_2 representa $-N=$ o $-CR_8=$,

A_3 representa $-N=$ o $-CR_9=$,

A_4 representa $-N=$ o $-CR_{10}=$;

a condición que, máximo dos de los residuos A_1 , A_2 , A_3 y A_4 , de preferencia, 0, 1 ó 2 de los
10 residuos A_1 , A_2 , A_3 y A_4 , representen $-N=$;

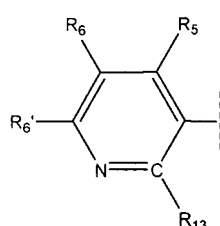
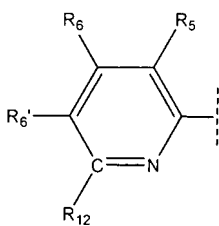
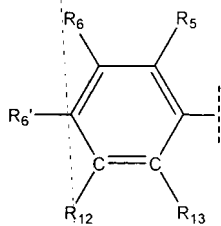
R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} independientes entre sí representan, respectivamente, $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OR_{14}$, $-SR_{14}$, $-SO_2R_{14}$, $-CN$, $-COOR_{14}$, $-CONR_{14}$, $-NR_{15}R_{16}$, $=O$ o $-R_0$; de preferencia,
15 representan $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-CN$ o $-NO_2$;

R_{14} representa respectivamente y en forma independiente $-H$ o $-R_0$;

R_{15} y R_{16} independientes entre sí representan $-H$ o $-R_0$; o R_{15} y R_{16} juntos representan $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NR_4CH_2CH_2-$ o $-(CH_2)_{3-6}-$.

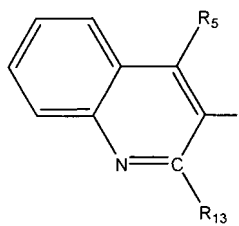
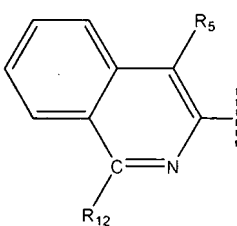
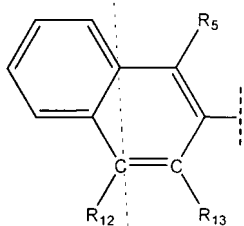
20

Por ejemplo, cuando W represente $-CR_{12}=CR_{13}-$, $-CR_{12}=N-$ o $-N=CR_{13}-$, entonces se obtienen, de preferencia, los siguientes grupos funcionales:



25

R_6 y R_6' juntos forman, por ejemplo, un anillo aromático de seis elementos, los cuales no presentan heteroátomos en el anillo, de modo que, respectivamente, se obtienen los siguientes grupos funcionales:



30

El anillo formado de manera conjunta a través de R_5 y R_6 , o R_6 y R_6' , o R_6' y R_{12} , de cinco o seis elementos, saturado, no saturado en forma parcial o aromático puede comprender uno o dos heteroátomos del anillo, los cuales independientes entre sí, se seleccionan a partir de N, S y O.

35 Asimismo, este anillo formado puede ser no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, en donde, los sustituyentes de preferencia, en forma independiente entre sí se seleccionan a partir del grupo formado por $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)H$, $-$

$C(=O)OH$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)-N(R_0)_2$, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, $-SH$, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NH-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$ y $-NHC(=O)N(R_0)_2$; mejor aún, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-CN$ y $-NO_2$.

5

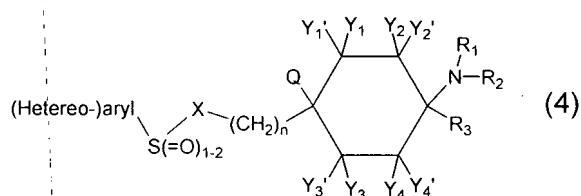
De preferencia, R_5 representa $-H$, $-F$, $-Cl$ o $-R_0$; mejor aún, representa $-H$, $-F$, $-alifático C_{1-8}$, $-alifático C_{1-8}-arilo$, $-alifático C_{1-8}-heteroarilo$ o $-alifático C_{1-8}-O-alifático C_{1-8}$ (por ejemplo, $-CH_2OCH_3$).

- 10 De preferencia, R_6 y R_6' juntos forman un anillo de seis elementos, saturado, parcialmente no saturado o aromático, el cual, dado el caso, puede comprender uno o dos heteroátomos del anillo, los cuales son independientes entre sí y se seleccionan a partir de N, S y O. Este anillo formado puede ser no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, en donde, los sustituyentes de preferencia, en forma independiente entre sí, se seleccionan a partir del grupo
- 15 formado por $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)-N(R_0)_2$, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)-N(R_0)_2$, $-SH$, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NH-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$ y $-NHC(=O)N(R_0)_2$; mejor aún, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-CN$ y $-NO_2$.

20

De preferencia, R_{11} , R_{12} y R_{13} son independientes entre sí y se seleccionan a partir del grupo formado por $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-OH$, $-R_0$ y $-OR_0$. De especial preferencia, R_{11} , R_{12} y R_{13} representan $-H$, respectivamente, en tanto estén presentes.

- 25 Otras modalidades preferidas de los compuestos conforme a la invención de la fórmula general (1) tienen la fórmula general (4):



en donde,

- (Hetero-)arilo representa heteroarilo o arilo; de preferencia, fenilo; respectivamente, no
- 30 sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, en donde, los sustituyentes de preferencia, en forma independiente entre sí se seleccionan a partir del grupo formado por $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH-R_0$, $-C(=O)-N(R_0)_2$, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, $-SH$, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)-OR_0$, $-NH-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$ y $-NHC(=O)N(R_0)_2$;
- 35 mejor aún, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-CN$ y $-NO_2$.

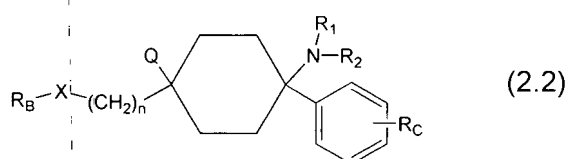
Los compuestos conforme a la invención se definen a través de los sustituyentes, a modo de ejemplo, a través de R_1 , R_2 y R_3 (sustituyentes de la 1^o generación), los cuales, dado el caso, se sustituyen por su parte (sustituyentes de la 2^o generación). Según la definición, estos sustituyentes por su parte son nuevamente sustituidos (sustituyentes de la 3^o generación). A modo de ejemplo, $Y_1 = -R_0$ en donde, $R_0 =$ -alifático C_{1-8} (sustituyente de la 1^o generación), así se puede sustituir al -alifático C_{1-8} , por ejemplo, con $-OR_0$ en donde, $R_0 =$ -arilo (sustituyente de la 2^o generación). De este modo, se obtienen los grupos funcionales -alifático C_{1-8} -Oarilo. Posteriormente, el -arilo puede ser sustituido por su parte, por ejemplo, con -Cl (sustituyente de la 3^o generación). A partir de lo anterior se obtienen los grupos funcionales -alifático C_{1-8} -Oarilo-Cl.

Sin embargo, en una modalidad preferida, puede que los sustituyentes de la 3^o generación no se puedan sustituir nuevamente, es decir, no hay sustituyentes en la 4^o generación.

En otra modalidad preferida, los sustituyentes de la 2^o generación no pueden ser sustituidos nuevamente, es decir, no se pueden obtener sustituyentes de la 3^o generación. En otras palabras, en esta modalidad, los grupos funcionales podrían ser sustituidos para R_0 a Y_4' respectivamente, donde, sin embargo, los sustituyentes correspondientes podrían ser nuevamente sustituidos por su parte.

En otra modalidad preferida, los sustituyentes de la 1^o generación no pueden ser sustituidos nuevamente, es decir, no se obtienen sustituyentes de la 2^o generación ni de la 3^o generación. En otras palabras, los grupos funcionales no podrían ser sustituidos para R_0 a Y_4' en esta modalidad.

De acuerdo con la invención, las modalidades especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula general (1) son los compuestos de la fórmula general (2.2)



en donde,

Q representa -alifático C_{1-8} (de preferencia, -alquilo C_{1-8}), -arilo (de preferencia, -fenilo), -alifático C_{1-8} -arilo (de preferencia, -alquilo C_{1-8} -fenilo), -heteroarilo (de preferencia, -indolilo), -C(=O)-heteroarilo (de preferencia, -C(=O)-indolilo) o -C(=NH)-heteroarilo (de preferencia, -C(=NH)-indolilo);

R_1 representa $-CH_3$;

R_2 representa -H o $-CH_3$; o

R_1 y R_2 de manera conjunta forman un anillo y representan $-(CH_2)_{3-4}-$;

X representa -O- o $-NR_A-$;

5 R_A representa -H o alifático C_{1-8} (de preferencia, alquilo C_{1-8});

R_B representa -H, alifático C_{1-8} (de preferencia, alquilo C_{1-8}), alifático C_{1-8} -arilo (de preferencia, alquilo C_{1-8} -fenilo), alifático C_{1-8} -heteroarilo (de preferencia, alquilo C_{1-8} -indolilo), $-C(=O)$ -alifático C_{1-8} (de preferencia, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-8}), $-C(=O)$ -alifático C_{1-8} -arilo (de preferencia, $-C(=O)$ -bencilo), $-C(=O)$ -alifático C_{1-8} -heteroarilo (de preferencia, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-8} -indolilo), $-C(=O)$ -cicloalifático C_{3-8} -arilo (de preferencia, $-C(=O)$ -ciclopropil-arilo), $-C(=O)$ -cicloalifático C_{3-8} -heteroarilo (de preferencia, $-C(=O)$ -ciclopropil-heteroarilo), $-C(=O)NH$ -alifático C_{1-8} (de preferencia, $-C(=O)NH$ -alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_{1,2}$ -alifático C_{1-8} (de preferencia, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-8}), $-S(=O)_{1,2}$ -arilo (de preferencia, $-S(=O)_2$ -fenilo), $-S(=O)_{1,2}$ -heteroarilo, $-S(=O)_{1,2}$ -alifático C_{1-8} -arilo, $-S(=O)_{1,2}$ -alifático C_{1-8} -heteroarilo, $-S(=O)_{1,2}$ -cicloalifático C_{3-8} -arilo (de preferencia, $-S(=O)_2$ -ciclopropil-arilo) o $-S(=O)_{1,2}$ -cicloalifático C_{3-8} -heteroarilo (de preferencia, $-S(=O)_2$ -ciclopropil-heteroarilo); o R_A y R_B de manera conjunta forman un anillo y representan $-(CH_2)_{3-4}-$; a condición que, cuando X represente -O- y al mismo tiempo n represente 0, R_B no sea -H;

20 R_C representa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH o -OCH₃; y

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4;

25 en donde, alifático, arilo y heteroarilo respectivamente, son no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple.

De manera muy especial, se prefieren los compuestos provenientes del grupo:

- 30 • 1-(Imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-fenilciclohexan-1,4-diamina bis(2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato);
- 4-(Dimetilamino)-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)ciclohexil(1-metil-1H-indol-2-il)metanon;
- 1-(Imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-fenilciclohexan-1,4-diamina bis(2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato);
- 1,4-Bis(dimetilamino)-4-fenilciclohexil(1-metil-1H-indol-2-il)metanona;
- 35 • 4-(Imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexanamina;
- 4-(Dimetilamino)-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)ciclohexil(1-metil-1H-indol-2-il)metanon;
- N1,N1,N4-Trimetil-1,4-difenilciclohexan-1,4-diamina;
- N1,N1,N4,N4-tetrametil-1,4-difenilciclohexan-1,4-diamina;
- 1-Bencilo-N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-fenilciclohexan-1,4-diamina;
- 40 • 4-Metoxi-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato;
- 4-(Bencilooxi)-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina;
- 4-Etoxi-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato;

- N-((-4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil)metil)acetamida 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato;
- 4-Cloro-N-((-4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil)metil)benzolsulfonamida 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato;
- 5 • N-((1-Butil-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)metil)-4-clorobenzolsulfonamida 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato;
- N-((-4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(4-fenilbutil)ciclohexil)metanol;
- N(4-((dimetilamino)metil)-N,N-dimetil-1,4-difenilciclohexanamina;
- 4-Bencilo-4-((dimetilamino)metil)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina;
- 10 • 4-(((1H-indol-2-il)metilamino)metil)-N,N,4-trimetil-1-fenilciclohexanamina;
- N1,N1,N4,N4-tetrametil-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenilciclohexan-1,4-diamina;
- N-(4-(dimetilamino)-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenilciclohexil)-N-metilzimetamida;
- N-(4-(dimetilamino)-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenilciclohexil)-N-metilacetamida;
- [4-Bencilo-4-(dimetilaminometil)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina
- 15 • (4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- (E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero no polarizado)
- N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-acetamida (diastereómero no polarizado)
- Amida de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-metansulfónico
- 20 (diastereómero polarizado)
- (E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero polarizado)
- N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-acetamida (diastereómero polarizado)
- 3-Bencilo-1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-1-metil-úrea (diastereómero no
- 25 polarizado)
- 3-Bencilo-1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-1-metil-úrea (diastereómero polarizado)
- 1-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-etil-1-metil-úrea (diastereómero no polarizado)
- 1-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-etil-1-metil-úrea (diastereómero polarizado)
- (4-Bencilo-4-((dimetilamino)metil)-N-metil-1-fenilciclohexanamina (diastereómero
- 30 polarizado)
- (1-Bencilo-4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-metil-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-(Dimetil-amino)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-Dimetilamino-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no
- 35 polarizado)
- [4-(Dimetilaminometil)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- Dimetil-(4-metilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-amina (diastereómero no polarizado)
- Dimetil-(4-metilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-amina (diastereómero polarizado)
- [4-(Dimetil-amino)-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- 40 • (4-Dimetilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)

- (E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorfenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-3-fenil-acrilamida (diastereómero polarizado)
- (E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorfenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-3-fenil-acrilamida (diastereómero no polarizado)
- 5 • Amida de ácido (E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorfenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-2-fenil-etensulfonsdiastereómero no polarizado)
- Amida de ácido (E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorfenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-2-fenil-etensulfónico (diastereómero polarizado)
- (1-Butil-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- 10 • (1-Butil-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-(Butil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- [4-(Butil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-(Bencilo-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- [4-(Bencilo-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- 15 • N-[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N-metil-2,2-difenil-acetamida (diastereómero polarizado)
- Dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-amindiclorhidrato (diastereómero polarizado)
- Dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-amina
- 20 • [4-(Azetidin-1-il)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- Amida de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-metansulfónico (diastereómero no polarizado)
- (4-Butil-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- 25 • (4-Butil-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-(Ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-metil-amina (diastereómero no polarizado)
- [4-(Ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-metil-amina (diastereómero polarizado)
- 30 • [4-(Ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- [4-(Ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- (E)-N-[4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero no polarizado)
- 35 • (E)-N-[4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero polarizado)
- Ácido 2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-acético (diastereómero polarizado)

- Ácido 2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-acético (diastereómero no polarizado)
- [1-(4-Metoxifenil)-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- 5 • [1-(4-Metoxifenil)-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- Dimetil-[4-metilamino-4-fenil-1-[4-(trifluormetil)-fenil]-ciclohexil]-amina (diastereómero no polarizado)
- Dimetil-[4-metilamino-4-fenil-1-[4-(trifluormetil)-fenil]-ciclohexil]-amina (diastereómero polarizado)
- 10 • [4-(Dimetil-amino)-4-fenil-1-[4-(trifluormetil)-fenil]-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-Dimetilamino-4-fenil-1-[4-(trifluormetil)-fenil]-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- [4-(Dimetil-amino)-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- 15 • [4-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- [4-[(1H-indol-3-il-metilamino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- 20 • [4-[(1H-indol-3-il-metilamino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-[(1H-indol-3-il-metil-metil-amino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- [4-[(1H-indol-3-il-metil-metil-amino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- 25 • [3-[[[4-(Dimetil-amino)-1-metil-4-fenil-ciclohexil]-metil-metil-amino]-metil]-1H-indol-1-il]-metanol (diastereómero polarizado)
- (E)-N-[4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero polarizado)
- 30 • [4-Dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-metil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-Dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-metil-amina (diastereómero no polarizado)
- Ácido bencilo-[4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-amina; 2-hidroxi-propan-1,2,3-tricarboxílico
- 35 • Dimetil-[4-[metil-(piridin-3-il-metil)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amina (diastereómero polarizado)
- [4-[[4,6-Bis(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)

- [4-[[4-(4-Metoxi-fenoxi)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- Amida de ácido N-[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N-metil-piridin-3-carboxílico (diastereómero no polarizado)
- 5 • Dimetil-[4-[metil-(piridin-3-il-metil)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amina (diastereómero no polarizado)
- [4-[[4,6-Bis(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-[[4-(4-Metoxi-fenoxi)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- 10 • Amida de ácido N-[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N,1-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (diastereómero polarizado)
- Amida de ácido N-[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N,1-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (diastereómero no polarizado)
- 15 • [4-(Dimetil-amino)-1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- 4-(Azetidin-1-il)-1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero no polarizado)
- 4-(Azetidin-1-il)-1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero polarizado)
- 20 • [4-Dimetilamino-1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-(trifluormetil)-benzamida (diastereómero no polarizado)
- 25 • N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-(trifluormetil)-benzamida (diastereómero polarizado)
- [4-[[4,6-Bis(4-metoxi-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- (4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil]-amina (diastereómero polarizado)
- 30 • (4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil]-amina (diastereómero no polarizado)
- [4-[[4,6-Bis(4-metoxi-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- 35 • N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-4-metoxi-N-metil-benzamida (diastereómero no polarizado)
- N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-4-metoxi-N-metil-benzamida (diastereómero polarizado)
- (4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-[(4-metoxifenil)-metil]-metil-amina (diastereómero polarizado)
- 40

- (4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-[(4-metoxifenil)-metil]-metil-amina (diastereómero no polarizado)
- [1-(3-Fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- 5 • [1-(3-Fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [1-(3-Fluorfenil)-4-metilamino-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amina
- dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-piperidin-1-il-ciclohexil]-amina (diastereómero no polarizado)
- 10 • [1-(3-Fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-piperidin-1-il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-(Dimetil-amino)-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- (4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[[3-(trifluormetil)fenil]-metil]-amina (diastereómero polarizado)
- 15 • (4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[[3-(trifluormetil)fenil]-metil]-amina (diastereómero no polarizado)
- N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-fluor-N-metil-benzamida (diastereómero no polarizado)
- 20 • N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-fluor-N-metil-benzamida (diastereómero polarizado)
- (4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-[(3-fluorfenil)-metil]-metil-amina (diastereómero no polarizado)
- (4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-[(3-fluorfenil)-metil]-metil-amina (diastereómero polarizado)
- 25 • 2-[(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-etanol (diastereómero polarizado)
- 2-[(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N,N-dimetil-acetamida (diastereómero polarizado)
- 2-[(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N-metil-acetamida (diastereómero polarizado)
- 30 • 2-[(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N,N-dimetil-acetamida (diastereómero no polarizado)
- 2-[(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N-metil-acetamida (diastereómero no polarizado)
- 35 • [4-Dimetilamino-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- [4-(5-Fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- 2-[[4-(Dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-amino]-etanol (diastereómero no polarizado)
- 40

- [4-[[4,6-Bis(dimetilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- Dimetil-[4-[metil-(4-metilamino-6-piperidin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amina (diastereómero polarizado)
- 5 • 4-[[4-(Dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-amino]-butan-1-ol (diastereómero polarizado)
- Ácido 3-[[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-carbamoil]-propiónico (diastereómero polarizado)
- 10 • [4-(5-Fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [1-(3-Fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-piperidin-1-il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- [4-(Azetidin-1-il)-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-(3-fluorfenil)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- 15 • [4-(Azetidin-1-il)-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-(3-fluorfenil)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-(5-Fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-4-morfolin-4-il-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-(5-Fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-4-metilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- 20 • [4-(5-Fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-4-metilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- Dimetil-[4-metilamino-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-tiofen-2-il-ciclohexil]-amina (diastereómero polarizado)
- 25 • [4-(5-Fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-4-morfolin-4-il-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- [4-[[4-Anilino-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- 30 • [4-[[4-(Isopropil-metil-amino)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-[[4-Anilino-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-[[4-(Benciloamino)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- 35 • [4-[[4-Butilamino-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-[[4-(4-Metoxi-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- (1,4-Difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-metil-amina (diastereómero polarizado)
- 40 • (1,4-Difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-metil-amina (diastereómero no polarizado)

- [4-[(Bencilo-metil-amino)-metil]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina
- [4-Dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-tiofen-2-il-ciclohexil]-metil-amina (diastereómero no polarizado)
- (1,4-Difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- 5 • (1,4-Difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- [4-[[4-(Benciloamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- Dimetil-[4-[metil-(4-piperidin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amina (diastereómero polarizado)
- 10 • [4-[(4-Butilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-[(4-Anilino-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-[[4-(Isopropil-metil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- 15 • [4-[[4-(Tert-butilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- [4-(Ciclohexil-metilamino)-1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- 20 • [4-(Ciclopentilamino)-1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- [4-Anilino-1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amina
- [1-(3-Fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-(piridin-4-ilamino)-ciclohexil]-dimetil-amina
- [4-[(Butil-metil-amino)-metil]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)
- 25 • [4-[(Butil-metil-amino)-metil]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)
- N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-ciclohexancarbonsäure amida (diastereómero polarizado)
- Amida de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-tetrahidro-piran-4-carboxílico (diastereómero polarizado)
- 30 • Ciclohexil-metil-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amina (diastereómero polarizado)
- (4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-(tetrahidro-piran-4-il-metil)-amina (diastereómero polarizado)
- 35 • Amida de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N,1-dimetil-piperidin-4-carboxílico (diastereómero polarizado)
- (4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[(1-metil-piperidin-4-il)-metil]-amina (diastereómero polarizado)
- 40 Y sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables.

Los compuestos conforme a la invención, por ejemplo, actúan en asociación con el receptor ORL1, que tiene relación con diferentes enfermedades, por lo que es apropiado como sustancia activa farmacéutica.

- 5 Por consiguiente, otro objeto de la invención es un medicamento que contenga al menos un compuesto conforme a la invención, como también un aditivo adecuado y/o una sustancia auxiliar apropiada y/o, dado el caso, otras sustancias activas.

10 Los compuestos conforme a la invención presentan una afinidad con el receptor ORL1, que es comprable con la de los compuestos descritos en WO 03/008370. Sin embargo, en comparación con estos compuestos, ellos muestran una mayor selectividad que el receptor opioide Kappa, el cual es responsable de efectos secundarios como la disfonía, la sedación y la diuresis, por ejemplo. Además, en una relación favorable entre la afinidad de ORL1 y μ , los compuestos conforme a la invención poseen una afinidad equilibrada con el receptor opioide μ , el cual no es
15 tan fuerte. Esto es ventajoso, dado que el receptor opioide μ se asocia con efectos secundarios, en especial, depresión de la respiración, constipación y dependencia. Por lo tanto, los compuestos conforme a la invención son adecuados, en especial, para desarrollar el medicamento.

20 Además de al menos un compuesto conforme a la invención, los medicamentos conforme a la invención contienen, dado el caso, aditivos adecuados y/o sustancias auxiliares apropiadas, como también materiales portadores, ingredientes de relleno, solventes, diluyentes, colorantes y/o ligantes, y pueden administrarse en formas líquidas, como, soluciones inyectables, gotas o jarabes, en forma semisólida, como gránulos, tabletas, pastillas, parches, cápsulas, yeso, yeso
25 pulverizado o aerosoles. La elección de la sustancia auxiliar, etc., como también las cantidades a utilizar de las mismas, depende de si el medicamento debe aplicarse en forma oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o en forma local, por ejemplo, en la piel, las mucosas o en los ojos. En el caso de la aplicación oral, son apropiadas las preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, gránulos, gotas,
30 jarabes y jugos; en el de la aplicación parenteral, tópica e inhalativa, son apropiadas las soluciones, suspensiones, las preparaciones secas de fácil reconstrucción como los sprays. Los compuestos conforme a la invención que se encuentran en un recipiente, en forma diluida o en un emplasto, dado el caso, con medios que promueven la penetración dérmica, son preparaciones apropiadas para la aplicación percutánea. Las preparaciones de uso oral o
35 percutáneo pueden liberar en forma retardada el indol sustituido conforme a la invención. Los compuestos conforme a la invención también pueden utilizarse en formas parenterales de almacenamiento prolongado, como por ejemplo, implantes o bombas implantadas. En principio, a los medicamentos conforme a la invención se les pueden añadir otras sustancias activas conocidas por el especialista.

40

Las cantidades de sustancia activa a administrar a los pacientes varían dependiendo del peso del paciente, del tipo de aplicación, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Por lo general, se aplican 0,00005 a 50 mg/kg, de preferencia, 0,001 a 0,5 mg/kg de al menos un compuesto de indol sustituido conforme a la invención.

5

En el caso de todas las formas anteriores del medicamento conforme a la invención, se prefiere de manera especial que el medicamento, además de contener al menos un compuesto conforme a la invención, éste también contenga otra sustancia activa, en especial, un opioide, de preferencia, un opioide fuerte, en especial morfina, o un anestésico, de preferencia, Hexobarbital o Halothan.

10

Una forma preferida del medicamento contiene un compuesto conforme a la invención en forma de diastereómero y/o enantiómero puro.

15 En especial, el receptor ORL1 se identifica en eventos de dolor. En consecuencia, los compuestos conforme a la invención pueden emplearse para fabricar medicamentos para el tratamiento de dolores, en especial, dolores agudos, viscerales, neuropáticos o crónicos.

Por lo tanto, otro objeto de la invención es el uso de al menos un compuesto conforme a la invención para elaborar un medicamento para el tratamiento de dolores, en especial, dolores agudos, viscerales, neuropáticos o crónicos.

20

Otro objeto de la invención es el uso de al menos un compuesto conforme a la invención para elaborar un medicamento para el tratamiento de estados de angustia, estrés, y síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas en general, trastornos de aprendizaje y del pensamiento (como nootrópico), síntomas de abstinencia, abuso y/o dependencia del alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinitus, prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal deficiente, trastornos alimenticios, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria, como relajante muscular, anticonvulsivos o anestésicos, respectivamente, para coadministrarse en el tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, en caso de diuresis o antinatriuresis, ansiolisis; para modular la actividad motriz; para modular el vaciado de los neurotransmisores, y con ello tratar enfermedades neurodegenerativas relacionadas; para el tratamiento de los síntomas de abstinencia y/o el potencial de dependencia de los opioides.

25

30

35

Por lo tanto, en uno de los usos anteriores puede ser preferente cuando el compuesto empleado es un diastereómero y/o enantiómero puro, un racemato o una mezcla equimolar o no equimolar de diastereómeros y/o enantiómeros.

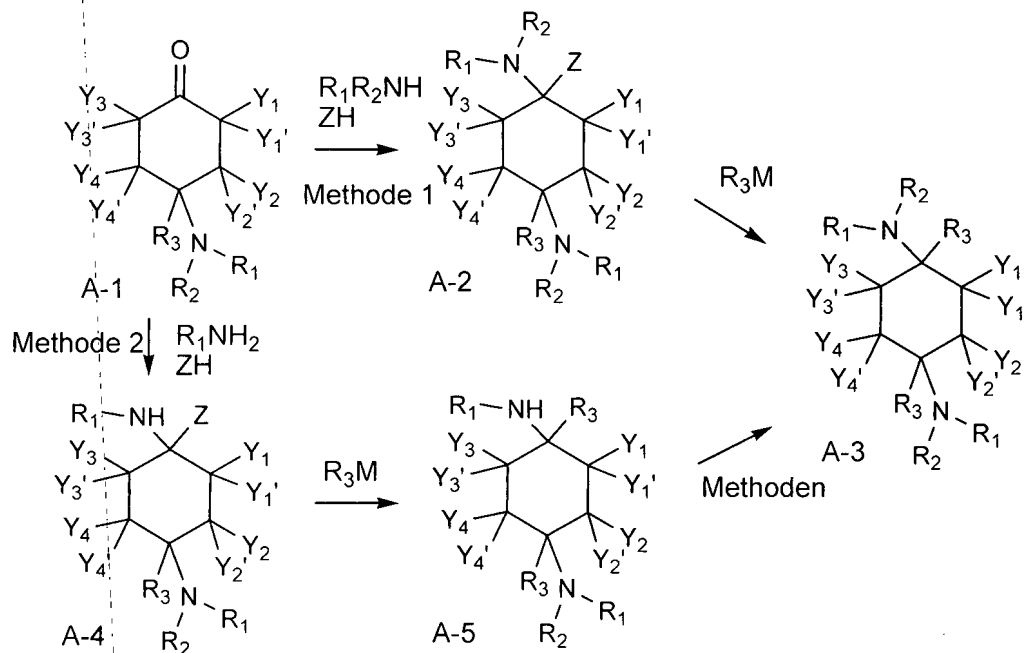
40

Otro objeto de la invención es un proceso para el tratamiento, en especial en una de las indicaciones antes mencionadas, de un mamífero no humano o un ser humano, que necesite tratarse mediante la administración de una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto conforme a la invención o de un medicamento conforme a la invención.

5

Otro objeto de la presente invención es un proceso para elaborar compuestos conforme a la invención, en especial según se indica en la descripción, en los ejemplos y en las reivindicaciones que se entregan a continuación.

10 a) Síntesis de ciclohexan-1,4-diamina



Método 1:

15

Las estructuras de la fórmula A-2 se elaboran mediante reacción de cetonas A-1 con aminas y reactivos ácidos Z-H. Los reactivos Z-H apropiados son, por ejemplo, ácido cianhídrico, 1,2,3-triazol, benzotriazol o pirazol.

20 Otra vía de especial preferencia para obtener los compuestos de la estructura A-2 es transformar las cetonas con metalcianuros y el amino correspondiente, en presencia de ácido, de preferencia, en un alcohol, a temperaturas de - 40 a 60 °C, de preferencia, a temperatura ambiente con metalcianuros alcalinos en metanol.

25 Otra vía de especial preferencia para obtener los compuestos de la estructura A-2 es la transformación de cetonas con 1,2,3-triazol y el amino correspondiente, en presencia de condiciones de inmersión en agua, de preferencia, utilizando un separador de agua a temperatura elevada en un solvente inerte o empleando un cedazo molecular u otro agente

52

secante. De manera similar pueden introducirse estructuras análogas a A-2 con benzotriazol o pirazol en lugar de los grupos triazol.

Por lo general, las ciclohexano-1,4-diaminas A-3 también pueden obtenerse sustituyendo los grupos de partida Z apropiados de las estructuras de la fórmula A-2. Los grupos de partida Z apropiados son, de preferencia, grupos ciano, grupos 1,2,3-triazol-1-ilo. Otros grupos de partida apropiados son grupos 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo y grupos pirazol-1-ilo (Katritzky et al., Synthesis 1989, 66-69).

Una vía de especial preferencia para obtener compuestos de la estructura A-3 es transformar aminonitrilos A-2 con los compuestos organometálicos correspondientes, de preferencia, compuestos Grignard; preferentemente, en éteres, y, de preferencia, a temperatura ambiente. Los compuestos organometálicos pueden obtenerse en el comercio o pueden elaborarse de acuerdo a métodos conocidos.

Otra vía de especial preferencia para obtener compuestos de la estructura A-3 es la transformación de aminotriazoles A-2 con compuestos organometálicos correspondientes, de preferencia, compuestos Grignard; preferentemente, en éteres, y de preferencia, a temperatura ambiente.

Los compuestos organometálicos pueden obtenerse en el comercio o pueden elaborarse de acuerdo a métodos conocidos.

Método 2:

Las estructuras de la fórmula A-4 se elaboran mediante reacción de cetonas A-1 con aminas primarias y reactivos ácidos Z-H. Los reactivos Z-H apropiados son, por ejemplo, ácido cianhídrico, 1,2,3-triazol, benzotriazol o pirazol.

Una vía de especial preferencia para obtener los compuestos de la estructura A-4 es transformar las cetonas con metalcianuros y el amino correspondiente, en presencia de ácido, de preferencia, en un alcohol, a temperaturas de - 40 a 60 °C, de preferencia, a temperatura ambiente con metalcianuros alcalinos en metanol.

Otra vía de especial preferencia para obtener los compuestos de la estructura A-4 es la transformación de cetonas con 1,2,3-triazol y el amino correspondiente, en presencia de condiciones de inmersión en agua, de preferencia, utilizando un separador de agua a temperatura elevada en un solvente inerte o empleando un cedazo molecular u otro agente secante. De manera similar pueden introducirse estructuras análogas a A-4 con benzotriazol o pirazol en lugar de los grupos triazol.

Por lo general, las ciclohexano-1,4-diaminas A-5 también pueden obtenerse sustituyendo los grupos de partida Z apropiados de las estructuras de la fórmula A-4. Los grupos de partida Z apropiados son, de preferencia, grupos ciano, grupos 1,2,3-triazol-1-ilo. Otros grupos de partida apropiados son grupos 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo y grupos pirazol-1-ilo (Katritzky et al., Synthesis 1989, 66-69).

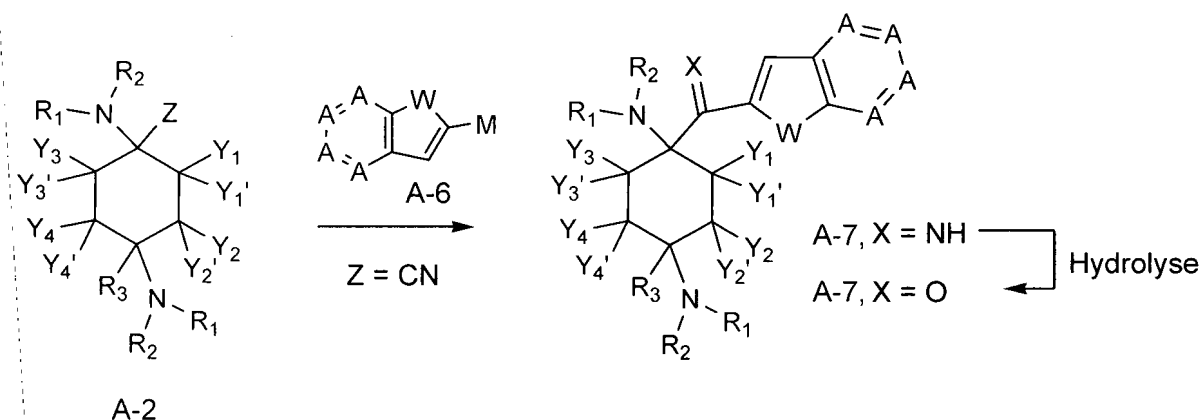
Una vía de especial preferencia para obtener compuestos de la estructura A-5 es transformar aminonitrilos A-4 con los compuestos organometálicos correspondientes, de preferencia, compuestos Grignard; preferentemente, en éteres, y de preferencia, a temperatura ambiente. Los compuestos organometálicos pueden obtenerse en el comercio o pueden elaborarse de acuerdo a métodos conocidos.

Otra vía de especial preferencia para obtener compuestos de la estructura A-5 es la transformación de aminotriazoles A-4 con compuestos organometálicos correspondientes, de preferencia, compuestos Grignard; preferentemente, en éteres, y de preferencia, a temperatura ambiente.

Los compuestos organometálicos pueden obtenerse en el comercio o pueden elaborarse de acuerdo a métodos conocidos.

Las ciclohexan-1,4-diaminas del tipo A-3 pueden sintetizarse a partir de A-5, mediante métodos conocidos por el especialista. La introducción de sustituyentes (alquilo) puede realizarse bajo condiciones de aminación mediante un componente aldehído. La transformación con un aldehído, con adición de un agente reductivo, como por ejemplo, borhidruro de sodio, puede representar un método conocido por el especialista.

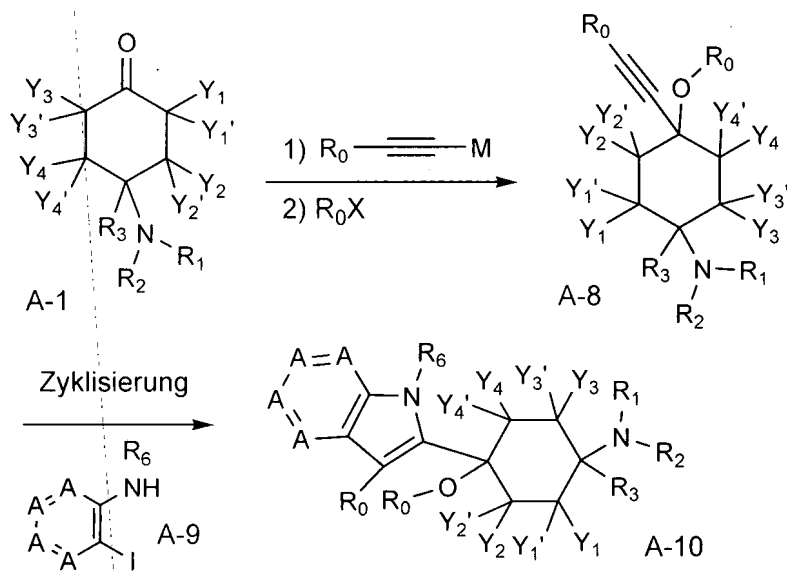
b) Síntesis de (1,4-Diaminociclohexil)(heteroarilo)metanona



Las (1,4-diaminociclohexil)(heteroaril)metanonas sustituidas del tipo A-7, X=O pueden sintetizarse mediante métodos conocidos por el especialista a partir del educto A-2, Z = CN, anteriormente descrito. El producto intermedio A-7, X = NH se obtiene transformando

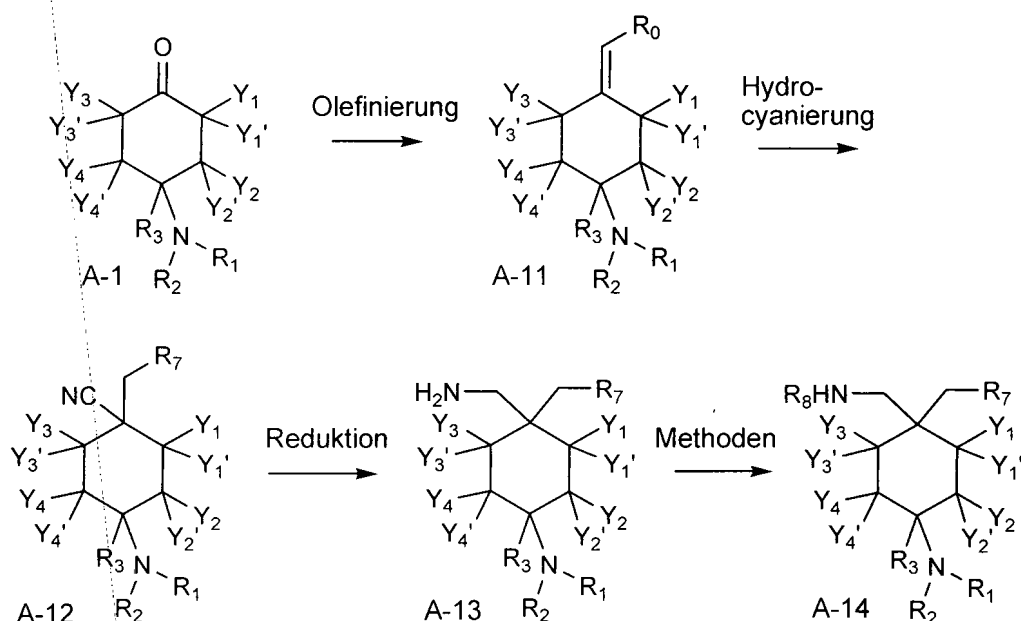
heterocilos metalizados del tipo A-6 con el enlace triple de A-2, Z = CN. Luego, una hidrólisis bajo condiciones ácidas, bajo división de imina, produjo A-7, X = O.

c) Síntesis de 4-alkiloxycyclohexan-1-amina



Los 4-alkiloxycyclohexan-1-aminos sustituidos del tipo A-10 pueden sintetizarse mediante métodos conocidos por el especialista a partir del educto A-1. El alcoholato, obtenido mediante la reacción de alquinos metalizados con A-1, se transformó a A-8 con los electrófilos correspondientes, por ejemplo, del tipo R_0X (con X= por ejemplo, Br, I, OTos, OTf etc.). La transformación de los carbinos A-9 a los 4-alkiloxycyclohexan-1-aminos sustituidos del tipo A-10, conforme a la invención, puede realizarse en solventes orgánicos, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, benceno, tolueno, xiloleno, dimetoxietano o dietilenglicol-dimetiléter, en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, carbonato de sodio, potasio o cesio, 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-ilidos]-(3-clorpiridil)paladio(II) (PEPPSI®), dado el caso, en presencia de aglutinantes adicionales, por ejemplo, tri-*o*-tolilhexilo, 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 que oscilan entre los 60 °C y 180 °C, también con la asistencia de microondas.

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



Los 4-aminometil-ciclohexil-1-aminos sustituidos del tipo A-14 pueden sintetizarse a partir de los
 eductos conocidos A-1, mediante métodos conocidos por el especialista. A partir de cetonas,
 5 como la A-1, se obtienen los alquenos intermedios A-11, mediante una olefinación Wittig con
 fosforilidos. Luego, los compuestos de la fórmula A-12 pueden obtenerse a partir de los
 precursores correspondientes A-11, en presencia de un complejo de cobalto(II)-salen, mediante
 hidrocianación (Carreira et al. Angew. Chem. Int. Ed., 46, 2006, 4519.). Una transformación del
 grupo nitrilo en A-12 con un agente reductivo, por ejemplo, un hidruro como el sodio o el
 10 borhidruro de litio, cianoborhidruro de sodio, triacetoxiborhidruro de sodio, hidruro de
 diisobutilaluminio, borhidruro de litio-tri-(sec.-butilo) (L-Selectride®) o hidruro de litio y aluminio,
 dado el caso, en presencia de ácidos Lewis, por ejemplo, ZnCl_2 , $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ o CoCl_2 da como
 resultado el amino A-13.

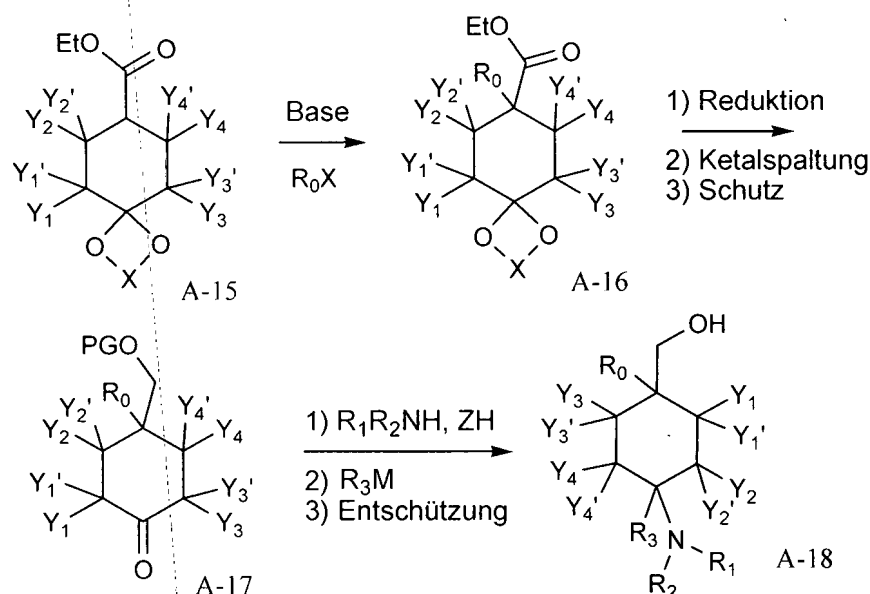
15 Método 1:

Las aminas del tipo A-13 también se pueden acilar, sulfonizar o carbamolizar conforme a los
 procedimientos conocidos por el experto para los compuestos de A-14. Un método de ese tipo,
 conocido por el experto, puede presentar la transformación con un anhídrido o un cloruro de ácido
 20 bajo la adición de una base, a modo de ejemplo, trietilamina.

Método: 2

Las aminas del tipo A-13 se pueden aminizar de manera reductiva de acuerdo con lo
 25 procedimientos conocidos por el experto para los compuestos del tipo A-14. Un método de ese
 tipo, conocido por el experto, puede presentar la transformación con un anhídrido bajo la adición
 de un medio de reducción, a modo de ejemplo, hidruro de sodio bórico.

d) Síntesis de (4-Aminociclohexil)metanol



(4-Aminociclohexil)metanol sustituido del tipo A-18 son sintetizados a través de los métodos conocidos por los expertos a partir de los eductos A-15 conocidos. En la literatura, se describe la desprotonización de los ésteres A-15 con una base, a modo de ejemplo, litiodiisopropilamida (LDA) y la transformación con los electrófilos correspondientes, por ejemplo, de tipo $\text{R}_0\text{-X}$ (con X= por ejemplo, Br, I, OTos, OTf, etc.) para 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 transformación de A-16 se puede realizar con un medio de reducción, a modo de ejemplo, un hidruro como hidruro de sodio o hidruro de litio bórico, hidruro de sodio ciano bórico, hidruro de sodio triacetoxi bórico, hidruro diisobutilaluminio, litio-tri-(sec.-butil)borhidruro (L-Selectride®) o hidruro de litioaluminio, dado el caso en la presencia de ácidos Lewis, a modo de ejemplo, ZnCl_2 , Ni(OAc)_2 o CoCl_2 y una disociación de cetal según métodos conocidos por el especialista a través de descargas por medio de ácidos. Para ello, X se selecciona del grupo de alquilideno sustituido de alquilo, alquilo/ alquilideno/ con arilo o alquilo (saturado/no saturado). Una protección del grupo de hidroxilo según métodos conocidos por los expertos, a modo de ejemplo, por medio de la transformación con alquilviniléteres, lo que conduce a los α -alquiloxyetiléres A-17 correspondientes.

Las estructuras de la fórmula A-18 se pueden elaborar a través de la reacción de cetonas A-17 con aminas y reactivos Z-H ácidos. Los reactivos Z-H adecuados son, por ejemplo, hidrógeno de ciano, 1,2,3-triazol, benzotriazol o pirazol.

Una manera mucho mejor para dichos aminonitrilos es la transformación de cetonas con metalcianuros y la amina correspondiente ante la presencia de ácido, de preferencia, en un alcohol, a temperaturas de - 40 a 60 °C, de preferencia, a temperatura ambiente con alcalimetalcianuro en metanol.

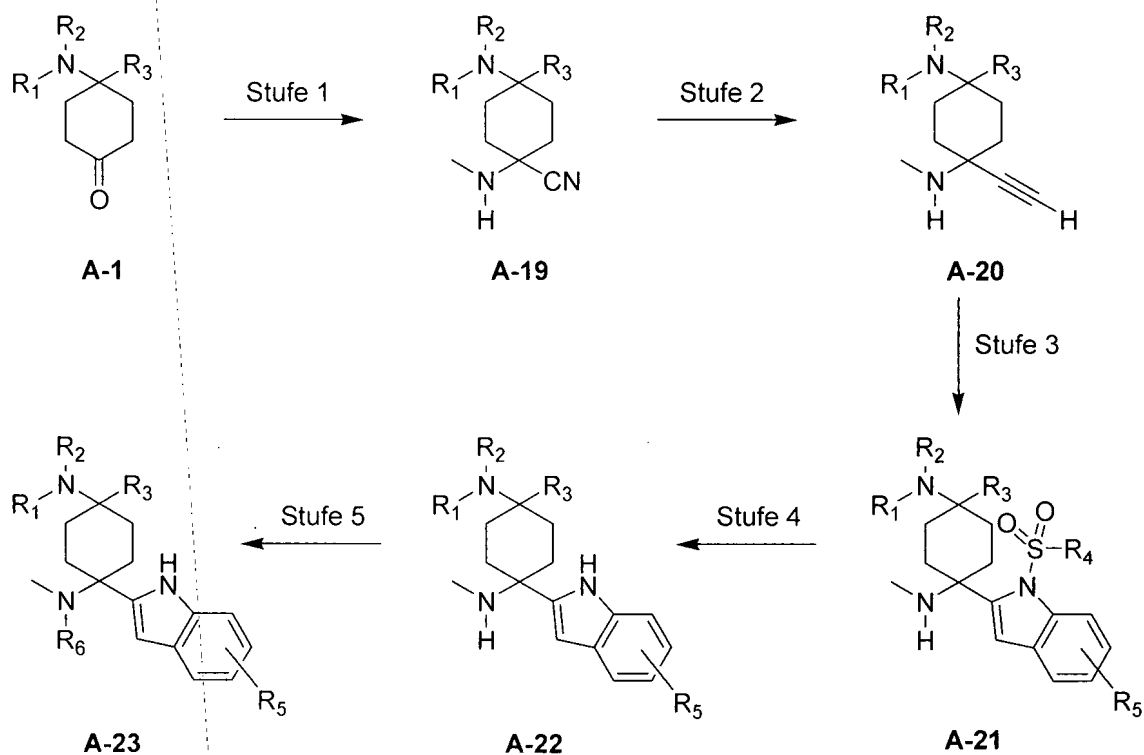
Otra vía de especial preferencia para obtener dichos aminonitrilos es la transformación de cetonas con 1,2,3-triazol y el amino correspondiente, en presencia de condiciones de inmersión en agua, de preferencia, utilizando un separador de agua a temperatura elevada en un solvente inerte o utilizando un cedazo molecular u otro agente secante. De manera similar, pueden introducirse estructuras análogas con grupos benzotriazol o pirazol, en lugar de grupos triazol.

La introducción del residuo R_3 se puede realizar por medio de la sustitución de grupos de salida Z, por ejemplo, los descritos para la transformación de A-2 en A-3.

Los compuestos de la fórmula A-18 se pueden liberar de los acetales correspondientes, o de sus sales, de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos a través de la descarga por medio de ácidos. Para ello, PG se selecciona del grupo de los grupos de protección acetálicos conocidos por los expertos para los grupos de hidroxilos, por ejemplo, un grupo de protección α -alquiloxtiléter.

e) Síntesis de 4-indolilociclohexan-1,4-diamina

Método 1:



Etapas 1:

El grupo ceto se transforma en el monometilaminonitrilo mediante métodos conocidos en la literatura, en especial, mediante el uso de literatura relacionada con la síntesis de A-1.

Etapas 2:

Los aminonitrilos A-19 pueden transformarse en derivados alquinos A-20, con compuestos organometálicos, de preferencia, compuestos de organolitio y Grignard; preferentemente, en éteres, y de preferencia, a temperatura ambiente. Los compuestos organometálicos pueden obtenerse en el comercio o elaborarse en base a métodos conocidos.

5

Etapas 3:

Los derivados alquinos A-20 pueden transformarse en los derivados de indol A-21, de acuerdo a lo descrito en F. Messina et al. / Tetrahedron: Asymmetry 11 (2000) 1681-1685.

10 Etapas 4:

Los derivados de indol A-21 pueden transformarse en derivados de indol A-22 en base a métodos conocidos en la literatura (comp. Protective Groups in Organic Synthesis by Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, WileyBlackwell; 4ª Edición).

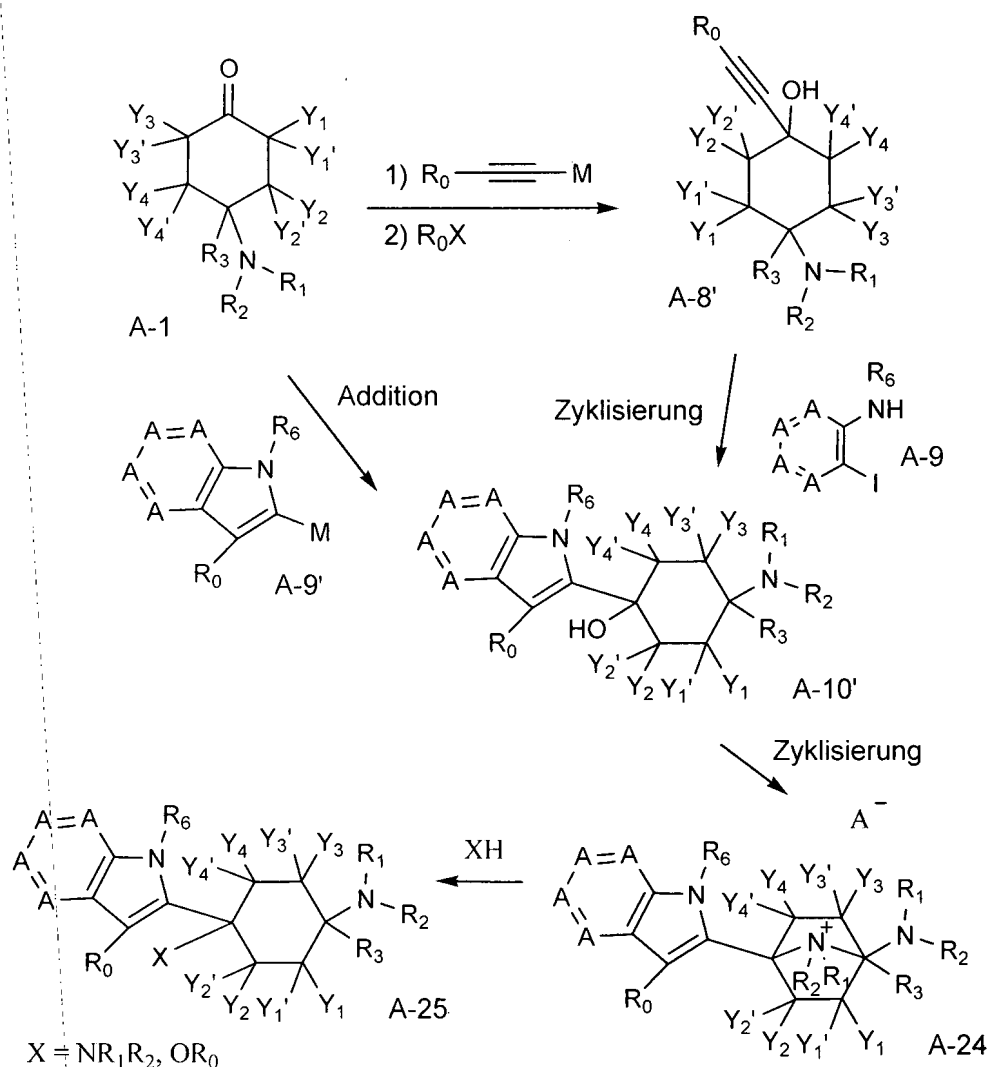
15 Etapas 5:

Los derivados de indol A-22 pueden transformarse en amidas A-23. Un método de este tipo, conocido por el especialista, puede ser, por ejemplo, la transformación de A-22 con un ácido orgánico, con adición de un reactivo de acoplamiento, por ejemplo, carbonildiimidazol.

20 Los derivados de indol A-22 pueden transformarse en amidas A-23. Un método de este tipo, conocido por el especialista, puede ser, por ejemplo, la transformación de A-22 con un sulfonylcloruro, condición de una base, por ejemplo, trietilamino.

25 Los derivados de indol A-22 pueden transformarse en amidas A-23. Un método de este tipo, conocido por el especialista, puede ser, por ejemplo, la transformación de A-22 con un aldehído, con adición de un agente reductivo, por ejemplo, borhidruro de sodio.

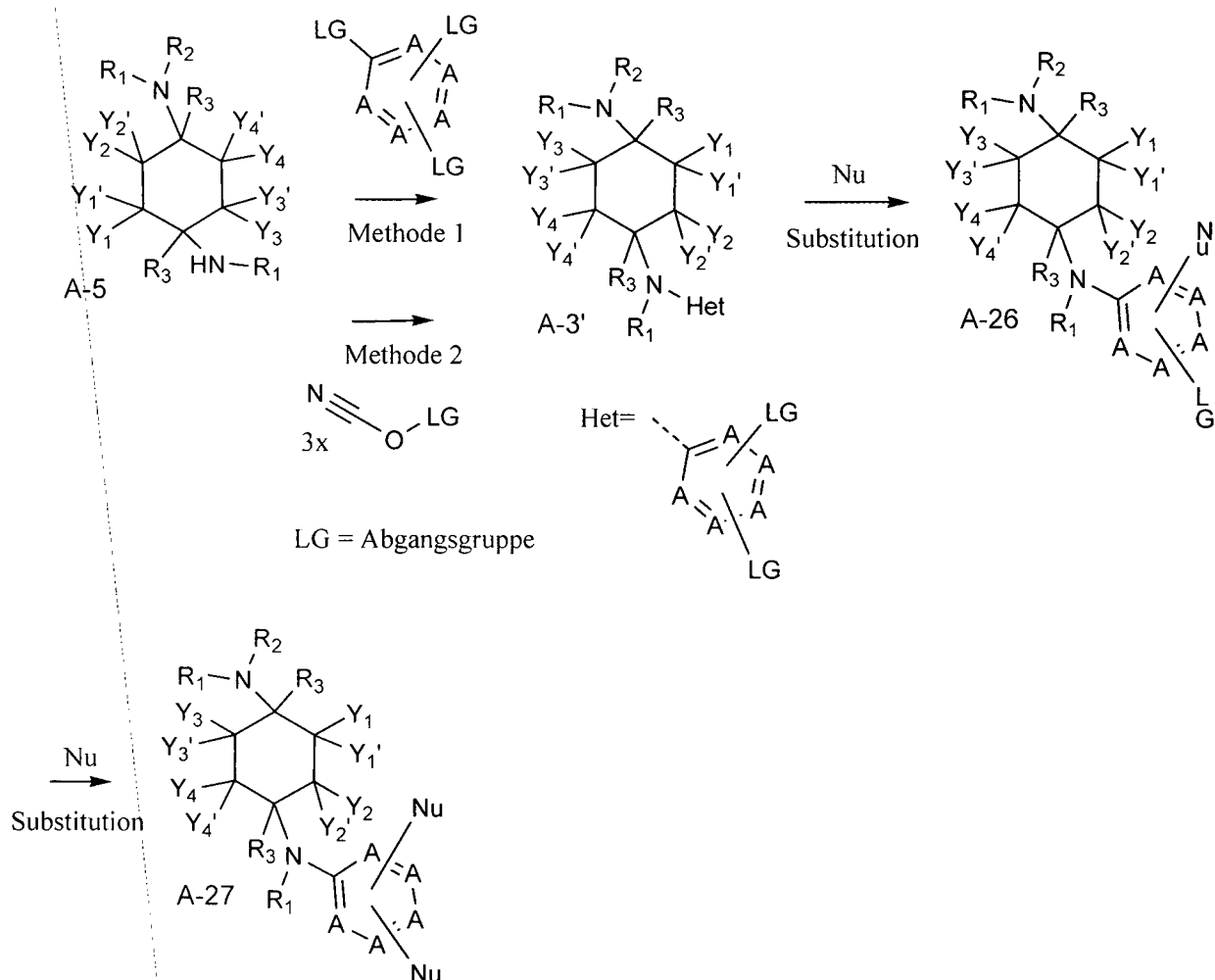
Método 2:



- Los ciclohexanaminos sustituidos del tipo A-25 pueden sintetizarse a partir del educto A-1, mediante la reacción con alquinos metalizados. La transformación de los carbinos A-8' y A-9 en 4-alkiloxyciclohexan-1-aminos sustituidos del tipo A-10' puede lograrse en solventes orgánicos, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, benceno, tolueno, xiloleno, dimetoxietano o dietienglicol-dimetiléter, 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-iliden]-(3-clorpiridil)paladio(II) (PEPPSI®), dado el caso, en presencia de ligantes adicionales, por ejemplo, trifenilhexilo, tri-*o*-tolilhexilo, 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 que oscilan entre los 60 °C y 180 °C, también con la asistencia de microondas. Por otro lado, la transformación de los heterocilos metalizados A-9' en los carbinos del tipo A-10' también puede realizarse con educto A-1 en solventes orgánicos a temperaturas que fluctúan entre los 25 °C y 100 °C. La consiguiente ciclación de A-10' en sal de amonio A-24 puede llevarse a cabo en solventes orgánicos, en presencia de agentes de fluoración, a temperaturas entre los 25 °C y los 100 °C. La ruptura de la sal A-24 para transformarse en los ciclohexanaminos sustituidos del tipo A-25, conforme a la invención, puede lograrse con nucleófilos apropiados, sino también en presencia

de solventes líquidos, a temperaturas que oscilan entre los 0°C y los 180°C, también con la asistencia de microondas.

f) Síntesis de *N*-heteroarilo-1,4-diamina



Los ciclohexanaminos sustituidos del tipo A-26 y del tipo A-27 pueden sintetizarse a partir del educto A-5. El producto intermedio A-3' puede obtenerse mediante la reacción de heterociclos (Método 1) o cianatos (Método 2) con grupos de partida apropiados (por ejemplo, con LG = Cl ó 4-OMe-C₆H₄). El resto de los grupos de partida, se reemplazan en forma sucesiva por nucleófilos (Nu) apropiados y se obtiene el ciclohexanamino sustituido conforme a la invención, del tipo A-26 y del tipo A-27.

g) Etapa previa

Los compuestos de la fórmula general A-1 y A-15 se pueden obtener a través del comercio o de su elaboración según estados de la técnica conocidos o en la forma conocida por los expertos derivados a partir del estado de la técnica. En este caso, son especialmente 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.

5

Con respecto a otros detalles para la síntesis de los compuestos conforme a la invención, estos se pueden obtener en WO2002/090317, WO2002/90330, WO2003/008370, WO2003/008731, WO2003/080557, WO2004/043899, WO2004/043900, WO2004/043902, WO2004/043909, WO2004/043949, WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2005/110970, 10 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.

Ejemplos

15

Los siguientes ejemplos sirven para entregar mayores antecedentes de la invención, sin embargo, no se limitan a ellos.

Los rendimientos de los compuestos elaborados no están optimizados. Todas las temperaturas no han sido corregidas. La indicación „Ether“ significa dietiléter, „EE“ etilacetato y „DCM“ diclorometan. La indicación „Äquivalent“ significa equivalente de cantidad de material, „Smp.“ punto de fusión, en especial, intervalo de fusión, „Zers.“ descomposición, „RT“ temperatura ambiente, „abs.“ absoluto (sin agua), „rac.“ racemato, „konz.“ concentrado, „min“ minutos, „h“ horas, „d“ días, „Vol.“ porcentaje de volumen, „m%“ porcentaje de masa y „M“ es una indicación de 25 concentración en mol/l.

Como fase estacionaria para la cromatografía de columna se empleó gel de sílice 60 (0,040 – 0,063 mm) de la empresa E. Merck, Darmstadt. Los estudios de las cromatografías en capa fina se realizaron con pocillos HPTLC, gel de sílice 60 F 254, de la empresa E. Merck, Darmstadt. 30 Los resultados de mezcla de los medios de recorrido para los estudios cromatográficos se indican en Volumen/Volumen.

Ejemplo 1:

1-(Imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-fenilciclohexan-1,4-diamina bis(2- 35 hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilato)

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

Una mezcla a partir de metanol (50 ml) y agua (50 ml) se acidificó con ácido clorhídrico (37 %, 40 0,2 ml) y se mezcló bajo refrigeración y agitación con una solución de dimetilamina acuosa (40 %, 11,5 ml, 91 mmol). Posteriormente, se agregó a la solución 4-dimetilamino-4-fenil-

ciclohexanon (2,17 g, 10 mmol) y KCN (1,6 g, 24,6 mmol). Luego de 15 minutos se obtuvo una solución clara. El producto enfriado se extrajo y la preparación se agitó por 2,5 h a temperatura ambiente, en donde, luego de alrededor de 1 h comenzó a aparecer una sustancia sólida de color blanco. Para terminar la precipitación, la preparación se renovó por medio de refrigeración por 1 h a cerca de 0°C. A continuación, el precipitado se separó por medio de una sintetización y se secó al vacío a una temperatura del baño de 40 °C. Se obtuvo una mezcla de diastereoisómero del compuesto del título en un rendimiento de 1,83 g (67 %) y con un punto de fusión de 82–92 °C.

¹³C NMR (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 ampliadas

b) 1-[Imino-(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-N,N,N',N'-tetrametil-4-fenil-ciclohexan-1,4-diamina [diastereoisómero no polarizado y diastereoisómero polarizado]

Bajo la exclusión de humedad se agregó a 0 °C a una solución de n-butilitio (2,5N en n-hexano, 4 ml, 10 mmol) en THF seco (10 ml) N-metilindol [1,31 g, 10 mmol, se disolvió en THF seco (10 ml)]. La preparación se agitó por 60 minutos manteniendo el refrigeración, en donde, luego de cerca de 10 minutos comenzó a producirse una sustancia sólida. A continuación, se produce la adición de la mezcla del diastereoisómero a partir de la etapa [1,33 g, 5 mmol, disuelto en THF seco (10 ml)] dentro de 10 min. Luego de terminar adición se extrajo el producto enfriado y la preparación se agitó tras alcanzar la temperatura ambiente por otras 18 h. Para la elaboración, la preparación se mezcló cuidadosamente con una mezcla a partir de THF (5 ml) y agua (1 ml). Posteriormente, se agregó a la mezcla de solución saturada de NaCl (30 ml). La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con etilacetato (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos unidos se secaron sobre MgSO₄ y a continuación, se concentraron. El remanente resultante (2,7 g) se purificó por medio de cromatografía de columna [gel de sílice 60 G (10 g); etilacetato (100 ml), etilacetato/ etanol 1 : 1 (100 ml), EtOH 50 ml]. El diastereoisómero no polarizado se obtuvo, de este modo, en un rendimiento de 26 % (526 mg), el diastereoisómero polarizado en un rendimiento de 32 % (650 mg).

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

El diastereoisómero no polarizado (230 mg, 0,61 mmol) se disolvió en propan-2-ol (5 ml) al calor de ebullición y se mezcló con una solución caliente de ácido de limón [382 mg, 2 mmol, en propan-2-ol (4 ml)]. Al enfriar la solución a temperatura ambiente se produjo un precipitado. La preparación se dejó reposar hasta la total precipitación por 20 h a 5 °C, luego, la sustancia sólida se separó y se secó por medio de una sintetización. El biscitrato se obtuvo de este modo como sustancia sólida vítrea en un rendimiento de 310 mg (64 %).

¹³C NMR (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 ampliadas fuertes

5

Ejemplo 2:

(4-dimetilamino-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-(1-metil-1H-indol-2-il)metanon
(diastereoisómero no polarizado)

10 Mientras la síntesis del compuesto del ejemplo 6, Paso b) también produjo el compuesto no polarizado análogo como mezcla, esta se mezcló (680 mg) con 2N HCl (20 ml) y se agitó por 18 h a temperatura ambiente. Se produjo una sustancia sólida. Para la elaboración, la mezcla de la reacción se acidificó a temperatura ambiente con 2N de NaOH (30 ml). La fase acuosa se extrajo con etilacetato (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos unidos se secaron sobre MgSO₄ y
15 finalmente, se concentraron. Los ensayos para la descristalización del producto crudo resultante (a partir de etilacetato y DMSO) no condujeron a la separación de impurezas. Una parte del producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60 G (10 g); ciclohexano/ etilacetato 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.

20 ¹³C NMR (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 ampliadas

Ejemplo 3:

25 1-(Imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-fenilciclohexan-1,4-diamina bis(2-hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilato)(diastereoisómero polarizado)

El diastereoisómero polarizado del ejemplo 1, Paso b) (248 mg, 0,66 mmol) se disolvió en propan-2-ol (5 ml) al calor de ebullición y se mezcló con una solución caliente de ácido de limón
30 [382 mg, 2 mmol, en propan-2-ol (4 ml) caliente]. Al enfriar la solución a temperatura ambiente se produjo un precipitado. La preparación se dejó reposar hasta la completación de la precipitación por 20 h a 5 °C, luego, la sustancia sólida se separó y se secó por medio de una sintetización. El citrato se obtuvo de este modo en un rendimiento de 380 mg (73 %, punto de fusión hasta 80 °C) como biscitrato.

35 ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 24,0, 25,4 (Propan-2-ol), 28,1, 31,4, 37,4, 37,5, 43,4, 62,0, 64,4 (Propan-2-ol), 67,8, 71,8, 103,4, 110,2, 119,7, 121,0, 122,4, 126,2, 128,8, 129,2, 129,3, 130,2, 136,2, 137,8, 170,9, 171,2, 175,6

Ejemplo 4:

40 (1,4-Bis-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-(1-metil-1H-indol-2-il)-metanon (diastereoisómero no polarizado)

GA

El compuesto del ejemplo 1 (250 mg, 0,62 mmol) se mezcló con 2N HCl (10 ml) y se agitó por 3 horas a temperatura ambiente y 1 h a 50 °C (temperatura de baño). Durante el tiempo de reacción se generó un precipitado. Para elaboración, la mezcla de la reacción se neutralizó a continuación a temperatura ambiente con K₂CO₃ y luego, se ajustó su pH fuertemente con 2N de NaOH (1 ml). La fase acuosa se extrajo con etilacetato (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos unidos se secaron sobre MgSO₄ y posteriormente, se concentraron. El remanente resultante (240 mg) se purificó por medio de cromatografía de columna [gel de sílice 60 G (10 g); ciclohexano/ etilacetato 1 : 1, (100 ml)]. De este modo, el compuesto del título se separó nuevamente del producto de partida existente y se tradujo en un rendimiento de 120 mg (48 %) con un punto de fusión de 165–169 °C (luego de la descristalización a partir de etanol).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 24,2, 30,2, 32,3, 37,9, 38,8, 59,0, 69,6, 110,1, 111,5, 120,3, 122,9, 125,0, 125,8, 126,3, 126,8, 127,4, 134,8, 139,0, 139,3, 198,9

Ejemplo 5:

(1,4-Bis-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-(1-metil-1H-indol-2-il)-metanon (diastereoisómero polarizado)

El compuesto del ejemplo 3 (360 mg, 0,9 mmol) se mezcló con 2N HCl (10 ml) y se agitó por 4 h a 70 °C (temperatura del baño). Para la elaboración, la mezcla de la reacción se neutralizó a continuación a temperatura ambiente con K₂CO₃ y se ajustó su pH fuertemente con 2N de NaOH (1 ml). La fase acuosa se extrajo con etilacetato (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos unidos se secaron sobre MgSO₄ y a continuación, se concentraron. El remanente resultante (240 mg) se purificó por medio de cromatografía de columna [gel de sílice 60 G (10 g); ciclohexano/ etilacetato 1 : 1, (150 ml), etilacetato (50 ml)]. El compuesto del título se aisló de este modo en un rendimiento de 234 mg (65 %) con un punto de fusión de 109–111 °C (luego de la descristalización a partir de propan-2-ol).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 25,2, 29,8, 32,5, 38,3, 38,5, 61,8, 69,7, 110,2, 111,7, 120,3, 122,9, 125,1, 125,8, 126,5, 127,8, 127,9, 133,7, 136,8, 139,2, 198,4

Ejemplo 6:

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

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

Una mezcla se acidificó a partir de metanol (50 ml) y agua (50 ml) con ácido clorhídrico (37 %, 0,2 ml) y se mezcló bajo refrigeración y agitación con pirrolidin (7,5 ml, 91 mmol). Posteriormente, se agregó a la solución 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanon (2,17 g, 10 mmol). Para obtener una solución completa de la cetona, la preparación se agitó por 10 min. A continuación, se realizó la adición de KCN (1,6 g, 24,6 mmol). El producto de la refrigeración se

extrajo y la preparación se agitó por 2 días a temperatura ambiente, en donde, se generó una sustancia sólida blanca. Para la terminación de la precipitación, la preparación se volvió renovar por 1 h por medio de refrigeración a cerca de 0 °C. A continuación, el precipitado se separó por medio de una sintetización y se secó al vacío a una temperatura del baño de 40 °C. Se obtuvo una mezcla del diastereoisómero del compuesto del título en un rendimiento de 2,7 g (90 %) y con un punto de fusión de 136–142 °C.

AS 09460: ¹³C NMR (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 ampliadas

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

Bajo la exclusión de humedad se agregó a 0 °C a una solución de n-butilitio (2,5N en n-hexano, 4 ml, 10 mmol) en THF seco (10 ml) N-metilindol [1,31 g, 10 mmol, se disolvió en THF seco (10 ml)]. La preparación se agitó 60 minutos manteniendo el refrigeración, en donde, luego de cerca de 10 minutos se produjo una sustancia sólida. A continuación, se generó la adición de la mezcla del diastereoisómero a partir de la etapa anterior [1,49 g, 5 mmol, se disolvió en THF seco (20 ml)] dentro de 20 min. Luego de terminar la adición, se extrajo el producto enfriado y la preparación se agitó luego de alcanzar la temperatura ambiente por otras 18 horas. Para la elaboración, la preparación se mezcló cuidadosamente con una mezcla a partir de THF (5 ml) y agua (1 ml). Posteriormente, se agregó a la mezcla de la solución saturada de NaCl (30 ml). La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con etilacetato (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos unidos se secaron sobre MgSO₄ y a continuación, se concentraron. El remanente resultante (2,78 g) se purificó por medio de cromatografía de columna [gel de sílice 60 G (10 g); etilacetato (200 ml), etilacetato/ etanol 1 : 1 (50 ml)]. De este modo, el diastereoisómero polarizado se pudo aislar en un rendimiento de 6 % (140 mg) como masa viscosa. Como mezcla se obtuvo el diastereómero no polarizado.

¹³C NMR (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

Ejemplo 7:

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

El compuesto del ejemplo 6, Paso b) (99 mg, 0,23 mmol) se mezcló con 2N HCl (3 ml) y se agitó por 18 h a temperatura ambiente. Justo tras la adición del ácido, la solución tomó una coloración naranja. Para la elaboración, se ajustó el pH de la mezcla de la reacción a temperatura ambiente con 2N de NaOH (5 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos unidos se secaron sobre MgSO₄ y a continuación, se concentraron. El remanente resultante (84 mg) se purificó por medio de cromatografía de columna [gel de sílice

60 G (10 g); etilacetato (120 ml)]. El compuesto del título se aisló de este modo con un rendimiento de 68 mg (68 %) y con un punto de fusión de hasta 134 °C.

¹³C NMR (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 ampliadas

Ejemplo 8:

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

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

A una solución enfriada a 0 °C de 4N ácido clorhídrico (3,75 mL) y metanol (2,25 mL) se añadió una solución 40 % acuosa de metilamino (8,7 mL, 69 mmol) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanon (3,13 g, 14,4 mmol), se disolvió en metanol (15 mL). A continuación, la mezcla de la reacción se mezcló con cianuro de potasio (2,25 g, 34 mmol) y se agitó durante 5 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, la mezcla se mezcló con agua (60 mL) y se extrajo con éter (3x 50 mL). Las capas orgánicas unidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío.

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

¹H-NMR (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).

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

Fenilolito (8,4 mL, 15 mmol, 1,8 M solución en dibutiléter) se colocó bajo argón y se mezcló a modo de gotas a temperatura ambiente con una solución de la mezcla del diastereoisómero a partir de la etapa anterior (1.29 g, 5 mmol) en dietiléter (15 mL). Para ello, la solución de la reacción se calentó a 35 °C y se generó una sustancia sólida. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 30 minutos (baño a 50 °C), a continuación, se hidrolizó en baño helado (0-10 °C) con una solución de NH₄Cl al 20% (10 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con éter (2x 30 mL). Las soluciones orgánicas unidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío.

El remanente se separó por medio de cromatografía de columna flash (50 g gel de sílice) con cloroformo/ metanol (20:1:9:1:1 + 1 % TEA).

Rendimiento: 283 mg (18 %) diastereómero no polarizado, aceite

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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).

Ejemplo 9:

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

En la purificación del compuesto del ejemplo 8, paso b) también se pudo aislar el diastereómero polarizado análogo.

Rendimiento: 306 mg (20 %) diastereómero polarizado.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,47 (2 H, m); 1,87 (5 H, m); 1,95 (6 H, s); 2,13 (4 H, m); 7,10 (1 H, m); 7,23 (5 H, m); 7,34 (4 H, m).

Ejemplo 10:

N,N,N',N'-tetrametil-1,4-difenil-ciclohexan-1,4-diamina (diastereómero no polarizado)

Una solución del compuesto del ejemplo 8 (242 mg, 0,78 mmol) y formalina (1,1 mL, solución acuosa al 37 %) en acetonitrilo (10 mL) se mezcló en porciones con hidruro de sodio ciano bórico (200 mg, 3,2 mmol) y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió ácido acético concentrado hasta su reacción neutra y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente.

Para la elaboración, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente se dejó reposar en 2N de NaOH (10 mL) y a continuación, se extrajo con éter (3x 10 mL). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El remanente resultante se purificó por medio de cromatografía de columna flash con CHCl₃/MeOH (1:1).

Rendimiento: 230 mg (92 %)

Punto de fusión: 117–118 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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:

N,N,N',N'-tetrametil-1,4-difenil-ciclohexan-1,4-diamina (diastereómero polarizado)

Una solución del compuesto del ejemplo 9, paso b) (223 mg, 0,72 mmol) y formalina (1,0 mL, solución acuosa al 37 %) en acetonitrilo (10 mL) se mezcló en porciones con hidruro de sodio ciano bórico (182 mg, 2,9 mmol) y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se agregó ácido acético concentrado hasta su reacción neutra y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente.

Para la elaboración, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente se dejó reposar en 2N de NaOH (10 mL) y a continuación, se extrajo con éter (3x 10 mL). La solución orgánica se

secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El remanente resultante se purificó por medio de cromatografía de columna flash con CHCl₃/MeOH (9:1).

Rendimiento: 160 mg (69 %)

Punto de fusión: 197–198 °C

5 1H-NMR (CD₃OD): 1,47 (4 H, d); 1,91 (12 H, s); 2,75 (4 H, d); 7,32 (2 H, m); 7,46 (8 H, m).

Ejemplo 12:

1-bencilo-N,N,N',N'-tetrametil-4-fenil-ciclohexan-1,4-diamina (diastereómero no polarizado)

10

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

A una mezcla a partir de 4N ácido clorhídrico (14 mL) y metanol (5 mL) se agregó bajo refrigeración con una solución acuosa de dimetilamina al 40% (14 mL, 110,5 mmol), 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanon (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, luego de la adición de agua (200 mL) se extrajo con éter (4 x 150 mL). Luego de concentrar la solución el remanente se dejó reposar en diclorometano (200 mL) y se secó y se filtró con sulfato de magnesio durante la noche y el medio de la solución se extrajo al vacío. El nitrilo se obtuvo como aceite, el cual se cristalizó.

20

Rendimiento: 5,87 g (90 %)

1H-NMR (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).

25

b) 1-bencilo-N,N,N',N'-tetrametil-4-fenil-ciclohexan-1,4-diamina (diastereómero no polarizado)

El compuesto del título de la etapa anterior (5,84 g, 20,5 mmol) se disolvió en THF (115 mL) y se mezcló a modo de gotas bajo refrigeración con cloruro de bencilmagnesio 2M (36 mL, 71,57 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se mezcló con solución de cloruro de amonio al 20% (15 mL) y agua (10 mL) y se extrajo con dietiléter (3 x 50 mL). Las fases orgánicas unidas se lavaron con agua (50 mL) y una solución saturada de NaCl (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío.

30

El remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con ciclohexano/etilacetato (1:1).

35

Rendimiento: 770 mg (11 %) diastereómero no polarizado

1H-NMR (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).

40

Ejemplo 13:

1-bencilo-N,N,N',N'-tetrametil-4-fenil-ciclohexan-1,4-diamina (diastereómero polarizado)

En la purificación del compuesto del ejemplo 12, paso b) también se pudo aislar el diastereómero polarizado análogo.

El remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con ciclohexano/etilacetato (1:1). Se obtuvo el diastereómero no polarizado limpio. El diastereómero polarizado se aisló purificado y se purificó nuevamente por medio de cromatografía de columna flash con acetonitrilo/ metanol/1N NH₄Cl (9:1:1).

Rendimiento: 600 mg (9 %) diastereómero polarizado

¹H-NMR (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),
¹³C-NMR (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

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

Una solución de 2,5 M de butillitio en hexano (8,4 mL, 21,0 mmol) se disolvió a -30 °C bajo argón metilpropargiléter (1,47 g, 21,0 mmol) en THF absoluto (15 mL) en forma de gotas. A continuación, se agregó a -30 °C una solución de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanon (4,34 g, 20,0 mmol) en THF absoluto (20 mL) y litiobromuro (0,87 g, 10 mmol), disuelto en THF absoluto (2,5 mL). La mezcla de la reacción se calentó a -5 °C, se mezcló en forma de gotas con una solución de metilioduro (4,25 g, 30 mmol) en abs. DMSO (25 mL) y se agitó durante 2 h a 50 °C. Para la elaboración de la mezcla de la reacción, se agregó agua bajo refrigeración con baño de agua helada (30 mL) y se extrajo con ciclohexano (4 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de amonio al 20%, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El remanente resultante se purificó por medio de cromatografía de columna flash con CHCl₃/MeOH (20:1).

Rendimiento: 2,34 g (39 %)

¹H-NMR (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).

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

2-Iodanilina (328 mg, 1.5 mmol), el compuesto del título de la etapa anterior (452 mg, 1,5 mmol) y carbonato de sodio (795 mg, 7,5 mmol) se disolvieron en DMF absoluto (10 mL) bajo argón. A continuación, se agregó el catalizador (PEPPSI[®], 204 mg, 0,3 mmol) y la solución se agitó a 100 °C 24 h. Para la elaboración, la solución negra de la reacción se concentró al vacío hasta su sequedad, el remanente se disolvió en CHCl₃ y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El remanente resultante se purificó por medio de cromatografía de columna flash con CHCl₃/MeOH (20:1[®]9:1).

Rendimiento: 71 mg (12 %)

¹H-NMR (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

El compuesto del título de la etapa anterior (217 mg, 0,55 mmol) se disolvió en etanol caliente (4 mL) y se mezcló con una solución de ácido de limón (106 mg, 0,55 mmol) en etanol caliente (2 mL). Luego de permanecer 2 horas en el refrigerador y de la adición de éter, se agregó la sustancia sólida existente y se secó al vacío.

Rendimiento: 165 mg (51 %)

Punto de fusión: 184–186 °C

¹H-NMR (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:

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

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

A una solución de butillitio de 2,5 M en hexano (2,1 mL, 5,2 mmol) se agregó en forma de gotas a -30 °C bajo argón metilpropargiléter (0,36 g, 5,2 mmol), disuelto en THF absoluto (5 mL). A continuación, se añadió a -30 °C una solución de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanon (1,08 g, 5,0 mmol) en THF absoluto (5 mL) y litiobromuro (0,22 g, 2,5 mmol), disuelto en THF absoluto (2,0 mL). La mezcla de la reacción se calentó a -5 °C, se mezcló a modo de gotas con una solución de bencilobromuro (1,28 g, 7,5 mmol) en abs. DMSO (10 mL) y se agitó por 2 h a 50 °C. Para la elaboración, la mezcla de la reacción se añadió bajo refrigeración con baño de agua helada (10 mL) y se extrajo con ciclohexano (4 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de amonio al 20%, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El remanente resultante se purificó por medio de cromatografía de columna flash con CHCl₃/MeOH (40:1).

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

¹H-NMR (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).

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

2-Acetilamino-iodanilina (359 mg, 1,37 mmol), el compuesto del título de la etapa anterior (519 mg, 1,37 mmol) y carbonato de sodio (726 mg, 6,85 mmol) se disolvió en DMF absoluto (10 mL) bajo argón. A continuación, se agregó el catalizador (PEPPSI, 190 mg, 0,28 mmol) y la solución se agitó a 100 °C 24 h. Para la elaboración, la solución negra de la reacción se concentró al vacío hasta su sequedad hasta su sequedad, el remanente se disolvió en CHCl₃ y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El remanente resultante se purificó por medio de cromatografía de columna flash con CHCl₃/ MeOH (50:1).

Rendimiento: 210 mg (33 %)

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,67 (2 H, m); 1,61 (2 H, m); 2,10 (6 H, bs); 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:

20 4-Etoxi-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina 2-hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilato

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

A una solución de 2,5 M de butillitio en hexano (8,4 mL, 21,0 mmol) se agregó en forma de gotas a -30 °C bajo argón metilpropargiléter (1,47 g, 21,0 mmol), disuelta en THF absoluto (15 mL). A continuación, se agregó a -30 °C una solución de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (4,34 g, 20,0 mmol) en THF absoluto (20 mL) y litiobromuro (0,87 g, 10 mmol), disuelta en THF absoluto (2,5 mL). La mezcla de la reacción se calentó a -5 °C, se mezcló en forma de gotas con una solución de etiloduro (4,68 g, 30 mmol) en abs. DMSO (30 mL) y se agitó durante 2 h a 50 °C. Para la elaboración, la mezcla de la reacción se añadió bajo refrigeración con baño de agua helada (30 mL) y se extrajo con ciclohexan (4 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de amonio al 20%, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El remanente resultante se purificó por medio de cromatografía de columna flash con CHCl₃/MeOH (20:1).

35 Rendimiento: 3,92 g (62 %)

¹H-NMR (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, q); 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

40

N-(2-Iod-fenil)-acetamida (522 mg, 2,0 mmol), el compuesto del título de la etapa anterior (631 mg, 2,0 mmol) y carbonato de sodio (1.06 g, 10.0 mmol) se disolvieron en DMF absoluto (10 mL) bajo argón. A continuación, se agregó el catalizador (PEPPSI, 272 mg, 0,4 mmol) y la solución se agitó a 100 °C 24 h. Para la elaboración, la solución negra de la reacción se

5 concentró hasta su sequedad, el remanente en CHCl₃ se disolvió y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El remanente resultante se purificó por medio de cromatografía de columna flash con CHCl₃/MeOH (50:1).

Rendimiento: 249 mg (31 %)

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 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).

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

15 El compuesto del título de la etapa anterior (188 mg, 0,462 mmol) se disolvió en etanol caliente (4 mL) y se mezcló con una solución de ácido de limón (89 mg, 0,462 mmol) en etanol caliente (2 mL). Luego de permanecer 2 horas en el refrigerador y de la adición de éter, se añadió la sustancia sólida existente y se secó al vacío.

20 Rendimiento: 152 mg (55 %)

Punto de fusión: 166–167 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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

Se colocó tert-BuOK (0,550 g, 4,74 mmol) en abs. éter (10 mL) bajo argón y se agregó bromuro metil-trifenilfosfonio (1,89 g, 4,74 mmol). A continuación, se calentó a 40 °C durante 30 minutos. Luego de este tiempo de reacción se agregó cuidadosamente en forma de gotas 4-

35 dimetilamino-4-fenilciclohexanona (1,00 g, 4,60 mmol), disuelto en THF absoluto (10 mL), y la solución de la reacción se calentó a 50 °C durante 5 h. La precipitación de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta su sequedad. El remanente se dejó reposar en dioxano (50 mL) y se mezcló con HCl/dioxano (5 mL). Se agregó la sustancia sólida resultante y se lavó con éter. Se ajustó el pH del clorhidrato aislado con 2N

40 NaOH y se extrajo con diclorometano (2 x 80 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío.

Rendimiento: 0,86 g (61 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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).

5 b) 4-dimetilamino-1-metil-4-fenil-ciclohexanarbonitrilo

El complejo R-R-Cobalt-(II)-Salen (ligando de Jacobsens, 26,0 mg, 0,04 mmol) se disolvió en diclorometano (5 mL), se mezcló con ácido acético (29 µL, 0,08 mmol, 2 eq.) y se agitó durante 30 minutos en un matraz abierto. A continuación, la preparación se concentró al vacío y con toluol se extrajo el azeotropo del ácido acético excedente. El catalizador resultante Cobalt-(III) se colocó en abs. etanol (5 mL) bajo argón. Luego de 2 minutos de la adición del compuesto del título de la etapa anterior (0,860 g, 3,99 mmol) se disolvió en etanol (8 mL), p-toluolsulfonilcianuro (714 mg, 5,58 mmol) seguido de fenilosilano (0,49 mL, 3,99 mmol). A continuación, se agregó etanol (5 mL) nuevamente y la solución de la reacción se agitó durante 15 3 d a temperatura ambiente. La preparación se concentró al vacío bis hasta su sequedad y el remanente se purificó a través de cromatografía de columna flash (2 x en gel de sílice normal y 1 x en gel de sílice ultrafino) con éster acético. Se practicaron estudios posteriores, con los cuales se obtuvo una purificación con cromatografía de columna por una vez en el gel de sílice ultrafino con cloroformo/ metanol (20:1).

20 Rendimiento: 0,130 g (13 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 25,4; 29,8; 33,1; 33,7; 37,8; 60,3; 124,5; 126,5; 127,5; 127,7; 135,4.

25

c) (4-Aminometil-4-metil-1-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina

Se colocó LiAlH₄ (38,0 mg, 0,81 mmol) bajo argón en THF absoluto (5 mL), se mezcló lentamente con el compuesto del título de la etapa anterior (0,130 g, 0,54 mmol), disuelto en 30 THF absoluto (5 mL), y la mezcla de la reacción se agitó por 3 h bajo reflujo. A continuación, bajo refrigeración se agregó THF (10 mL) y agua (4 mL) y se siguió revolviendo por 30 minutos. El precipitado se filtró sobre Celite y se lavó con diclorometano (50 mL). El filtrado se concentró al vacío hasta su sequedad.

Rendimiento: 0,12 g (90 %)

35 ¹H-NMR (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

40 El compuesto del título de la etapa anterior (0,120 g, 0,48 mmol) se disolvió en THF absoluto (2,5 mL) y se mezcló con trietilamina (72,0 µL, 0,53 mmol) y acetilcloruro (42,0 mg, 38,0 µl, 0,53

mmol). La mezcla de la reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La preparación se concentró al vacío hasta su sequedad, el remanente se dejó reposar 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.

5 Rendimiento: 109 mg (77 %)

¹H-NMR (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).

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

15 El compuesto del título de la etapa anterior (102 mg, 0,35 mmol) se disolvió en etanol caliente (4 mL). Se disolvió ácido de limón (67,0 mg, 0,35 mmol) se disolvió en etanol caliente (1,0 mL) y se agregó. La preparación se siguió revolviendo a temperatura ambiente por 2 h. dado que no hubo precipitado, la solución se concentró al vacío. El remanente se agitó con éter, se renovó, se concentró al vacío y a continuación, se secó al vacío. El citrato deseado dio como resultado una sustancia sólida porosa.

Rendimiento: 167 mg (98 %)

20 ¹H-NMR (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:

25 4-cloro-N-((-4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil)metil)benzolsulfonamida 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato

a) 4-clor-N-(4-dimetilamino-1-metil-4-fenil-ciclohexilmetil)-benzolsulfonamida

30 El compuesto del título a partir del ejemplo 17, paso c) (0,160 g, 0,65 mmol) se disolvió en THF absoluto (3,4 mL), se mezcló con trietilamina (97 µL, 0,714 mmol) y cloruro de ácido 4-clorbenzolsulfon (151 mg, 0,71 mmol) y se agitó 1 d a temperatura ambiente. La preparación se concentró al vacío hasta su sequedad y el remanente se purificó a través de cromatografía de columna flash: 1. Columna con éster acético/ etanol (9:1) y 2. Columna con éster acético.

Rendimiento: 70 mg (26 %)

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): espectro disuelto muy deficiente.

b) 4-cloro-N-((-4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil)metil)benzolsulfonamida 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato

40 El compuesto del título de la etapa anterior (0,070 g, 0,17 mmol) se disolvió en isopropanol caliente (4 mL). Se disolvió ácido de limón (32,0 mg, 0,17 mmol) en isopropanol caliente (1,0

mL) y se añadió. La preparación se agitó por 2 h a temperatura ambiente. Dado que no hubo precipitado, la solución se concentró al vacío. El remanente se agitó con éter, se renovó y se concentró al vacío y a continuación, se secó al vacío. El citrato deseado se obtuvo como sustancia sólida porosa.

5 Rendimiento: 58 mg (57 %)

¹H-NMR (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:

10

N-((1-butil-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)metil)-4-clorobenzolsulfonamida 2-hidroxiopropan-1,2,3-tricarboxilato

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

15

Se colocó potasio-tert-butilato (2,75 g, 23,7 mmol) bajo argón en abs. éter (50 mL) y se mezcló con butil-trifenilfosfoniobromuro (9,45 g, 23,7 mmol). La preparación se calentó durante 30 minutos a 40 °C. Posteriormente, el 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanon (5,00 g, 23,0 mmol), disuelto en THF absoluto (50 mL), se agregó cuidadosamente en forma de gotas (reacción exotérmica). La preparación se calentó durante 6,5 h a 50 °C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego, la preparación se concentró hasta su sequedad al vacío, se dejó reposar en dioxano (20 mL) y se mezcló con HCl/ dioxano (5 mL). Con ello se generó un precipitado. Este se filtró, se lavó con éter (10 mL), a continuación, se ajustó su pH con 2N NaOH y se extrajo con diclorometano (2 x 40 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se

20 filtró y se concentró al vacío hasta su sequedad.

25

Rendimiento: 4,60 g (77 %)

¹H-NMR (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).

30

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

Se colocó el catalizador de Cobalt-III (297 mg, 0,456 mmol) en abs. etanol (100 mL) bajo argón. A continuación, se agregó el compuesto del título de la etapa anterior (11,6 g, 45,3 mmol), disuelto en etanol (40 mL) y a continuación, se añadió p-toluolsulfonilcianuro (13,0 g, 68,0 mmol), fenilosilan (5,6 mL, 45,3 mmol) y etanol (10 mL). La temperatura aumentó a 35 °C, por esta razón se dejó enfriar con agua helada. La preparación se agitó durante 72 h a temperatura ambiente y a continuación, se concentró al vacío hasta su sequedad. El remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con cloroformo/ metanol (20:1). La sustancia purificada se purificó nuevamente por medio de cromatografía de columna MPLC con cloroformo/ metanol (50:1, 20:1).

35

40

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

¹H-NMR (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 de la etapa anterior (247 mg, 0,856 mmol) se disolvió en THF absoluto (5 mL). A continuación, se colocó bajo argón LiAlH₄ (64 mg, 1,71 mmol) y la preparación se calentó durante 5,5 h hasta su ebullición. Para la elaboración, se agregó a la preparación THF (12 mL) y H₂O (5 mL) bajo refrigeración y se volvió a agitar durante 30 minutos. La preparación se filtró sobre una sintetización con microsilíce (2 cm), se limpió con diclorometano (50 mL) y cloroformo (50 mL) y se concentró al vacío. El remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con cloroformo/ metanol (20:1, 9:1, metanol).

Rendimiento: 70 mg (28 %)

¹H-NMR (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-clor-benzolsulfonamida

El compuesto del título de la etapa anterior (65,0 mg, 0,225 mmol) se disolvió bajo argón en THF absoluto (5 mL) y se mezcló con trietilamina (33,5 µL, 0,247 mmol). A continuación, se agregó para la preparación de cloruro de ácido 4-clorbenzolsulfónico (52,0 mg, 0,247 mmol). La preparación se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, este se concentró al vacío hasta su sequedad. El remanente se dejó reposar 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 al vacío hasta su sequedad.

Rendimiento: 103 mg (98 %)

¹H-NMR (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-clorobenzolsulfonamida 2-hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilato

El compuesto del título de la etapa anterior (103 mg, 0,22 mmol) se disolvió en etanol caliente (3 mL). El ácido de limón (42 mg, 0,22 mmol) se disolvió en etanol caliente (1 mL) y se agregó. La preparación se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente, se concentró al vacío hasta su sequedad. Rendimiento: 128 mg (88 %)

Punto de fusión: sustancia sólida porosa

¹H-NMR (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 polarizado)

a) Éster etílico de ácido 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxílico

5

Una solución de etil-4-oxociclohexancarboxilato (28,9 g, 169 mmol), etilenglicol (36,7 g, 33,0 mL, 592 mmol) y ácido p-toluolsulfónico (380 mg, 2,0 mmol) en toluol (90 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de la reacción se vertió en éter (150 mL) y se lavó con agua y solución de sodio hidrógeno carbonato al 5% (cada 150 mL). La fase orgánica se

10

secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Dado que se obtuvo un producto crudo y limpio (26,8 g), este se pudo seguir transformando directamente.

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

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

15

Una solución de 2,5 M de n-butilitio (2,5 g, 15,7 mL, 39,2 mmol) se agregó lentamente en forma de gotas a -78°C bajo argón a una solución de diisopropilamina (3,96 g, 5,50 mL, 39,2 mmol) en tetrahidrofuran absoluto (50 mL). En este caso, se agregaron en forma de gotas, uno tras otro, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidon (DMPU, 10,0 g, 9,42 mL, 78,2 mmol) y una solución del compuesto del título de la etapa anterior (8,40 g, 39,2 mmol) en tetrahidrofuran absoluto (30 mL). La solución de la reacción se siguió agitando durante 2 h a esta temperatura, antes de agregar en forma de gotas una solución de 1-Brom-4-fenilbutano (10,0 g, 47,0 mmol) en tetrahidrofuran absoluto (50 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió solución saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con éter (2 $\times$ 50 mL). Las capas orgánicas unidas se lavaron con solución saturada de sodio de amonio (50 mL), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto crudo (17,7 g) se purificó por medio de cromatografía de columna flash (400 g, 20 $\times$ 7,5 cm) con ciclohexan / etilacetato (9:1).

20

25

Rendimiento: 10.3 g (76 %), aceite incoloro

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,12 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,39–1,62 (m, 12H); 1,91–2,03 (m, 2H); 2,54 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz); 3,82 (s, 4H); 4,05 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 7,12–7,17 (m, 3H); 7,22–7,28 (m, 2H).

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

35

A una suspensión de hidruro de litioaluminio (2,50 g, 67,0 mmol) en tetrahidrofuran absoluto (100 mL) se agregó en forma de gotas bajo argón a 65°C una solución del compuesto del título de la etapa anterior (10,2 g, 33,5 mmol) en tetrahidrofuran absoluto (50 mL) y se agitó durante 3 h a esta temperatura, tras lo cual la transformación se completó. La mezcla de la reacción se mezcló después de la refrigeración con agua (4,5 mL) y 4 N de soda cáustica (1,1 mL) y se filtró del precipitado resultante. El remanente se lavó con tetrahidrofuran (2 $\times$ 60 mL) y el filtrado se

40

concentró al vacío. Dado que el producto obtenido estaba limpio, este se pudo seguir transformando directamente.

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

¹H-NMR (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).

d) 4-hidroximetil-4-(4-fenilbutil)ciclohexanon

Una solución del compuesto del título de la etapa anterior (9,40 g, 30,9 mmol) en acetona (150 mL) se mezcló con 1 N de ácido clorhídrico (32 mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se ajustó la solución de la reacción con 1 N de soda cáustica a un pH 8 y se concentró al vacío. El remanente se mezcló con agua (50 mL) y a continuación, se extrajo con diclorometano (3 × 50 mL). Las capas orgánicas unidas se lavaron con solución saturada de sodio de amonio (30 mL), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Dado que el producto obtenido estaba limpio, este se pudo seguir transformando directamente.

Rendimiento: 7.96 g (99 %), aceite amarillo claro

¹H-NMR (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)ciclohexanon

Una solución del compuesto del título de la etapa anterior (7,95 g, 30,5 mmol) en diclorometano absoluto (100 mL) se mezcló con piridiniumtosilato (100 mg) y etilviniléter (2,64 g, 3,51 mL, 36,6 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de la reacción se lavó a continuación con solución de hidrógeno carbonato de sodio al 5 %, agua (cada 2 × 50 mL) y solución saturada de sodio de amonio (50 mL) uno tras otro, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo (8,87 g) se purificó por medio de cromatografía de columna flash (400 g, 20 × 7.5 cm) con ciclohexan / etilacetato (9:1).

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

¹H-NMR (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 (q, 1H, J = 5,3 Hz); 7,14–7,29 (m, 5H).

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

A una mezcla enfriada con hielo de 4 N ácido clorhídrico (1,52 mL, 6,1 mmol) y metanol (1,7 mL) se agregó primero, solución de dimetilamino al 40 % (3,74 mL, 24,2 mmol), luego el compuesto del título de la etapa anterior (2,04 g, 6,1 mmol) y cianuro de potasio (953 mg, 14,6 mmol). La suspensión existente se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La suspensión se

mezcló con agua (100 mL) y a continuación, se extrajo con dietiléter (3 × 100 mL). Las capas orgánicas unidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío.

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

¹H-NMR (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 = 7,0Hz); 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 de cloruro fenilomagnesio de 2 M enfriada con hielo (2,03 g, 7,4 mL, 14,8 mmol) en tetrahidrofuran se agregó lentamente en forma de gotas bajo argón una solución del compuesto del título de la etapa anterior (mezcla del diastereoisómero, 2,30 g, 5,9 mmol) en tetrahidrofuran absoluto (30 mL) y a continuación, se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de la reacción se mezcló con solución saturada de cloruro de amonio y agua (cada 20 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietiléter (3 × 30 mL). Las capas orgánicas unidas se lavaron con solución saturada de sodio de amonio (30 mL), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Se produjeron 2,73 g del producto crudo como mezcla del diastereoisómero, los cuales se separaron completamente por medio de MPLC (LiChroprep Si60 15–25 µm, 230 g, 3,6 × 46 cm) con etilacetato / metanol (9:1).

Diastereoisómero no polarizado:

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

¹H-NMR (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 (q, 1H, J = 5,3 Hz); 7,13–7,37 (m, 10H).

h) (-4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(4-fenilbutil)ciclohexil)metanol (diastereoisómero no polarizado)

Una solución del compuesto del título (diastereoisómero no polarizado) de la etapa anterior (469 mg, 1,1 mmol) en acetona (50 mL) se mezcló con 2 N de ácido clorhídrico (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se ajustó la solución de la reacción con 1 N de soda cáustica a un pH 8, se concentró al vacío, el remanente se dejó reposar en agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 × 30 mL). Las capas orgánicas unidas se lavaron con solución saturada de sodio de amonio (30 mL), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto crudo (381 mg) se purificó por medio de cromatografía de columna flash (18 g, 20 × 2,0 cm) con etilacetato / metanol (4:1).

Rendimiento: 325 mg (81 %), sustancia sólida blanca

Punto de fusión: 105–106 °C

¹H-NMR (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).

¹³C-NMR (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.

LC-MS (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 polarizado)

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

En el paso de la síntesis para el ejemplo 20, paso g), también se produce el diastereoisómero polarizado limpio en la separación cromatográfica.

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

¹H-NMR (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 (q, 1H, J = 5,2 Hz); 7,09–7,38 (m, 10H).

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

Una solución del compuesto del título de la etapa anterior (622 mg, 1,42 mmol) en tetrahidrofuran (5 mL) se mezcló con ácido acético (3,0 mL) y agua (1,5 mL) y a continuación, se agitó durante 8 h bajo reflujo. Dado que la reacción aún no se completaba, se agitó durante la noche a 50 °C y a continuación, otras 8 h más bajo reflujo. A pesar de que la transformación aún no estaba totalmente lista, la solución de la reacción se concentró al vacío y el remanente se dejó reposar varias veces en toluol (3 × 10 mL) y respectivamente, se volvió a concentrar al vacío. El remanente se dejó reposar en solución de carbonato de hidrógeno de sodio al 5% (30 mL) y se extrajo con etilacetato (3 × 20 mL). Las capas orgánicas unidas se lavaron con solución saturada de sodio de amonio (30 mL), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Debido a que el producto crudo aún contenía material de partida, este se separó por medio de cromatografía de columna flash (400 g, 20 × 7,5 cm) con etilacetato / metanol (4:1) (77 mg). Posteriormente, se obtuvieron sólo 245 mg del compuesto meta muy polarizado. Por medio del lavado de columnas con metanol (500 mL) se aisló el siguiente producto (220 mg).

Rendimiento: 465 mg (86 %), sustancia sólida más blanca

Punto de fusión: 123 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,90–1,03 (m, 2H); 1,11 (br s, 4H); 1,35–1,53 (m, 4H); 1,92 (br s, 10H); 2,47 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 3,25 (d, 2H, J = 4,9 Hz); 4,35 (t, 1H, J = 4,7 Hz); 7,09–7,15 (m, 3H); 7,18–7,24 (m, 3H); 7,28–7,39 (m, 4H).

¹³C-NMR (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:

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

Etapla 1:

4-bencilo-1-(dimetilamino)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexancarbonitrilo

A una mezcla a partir de 4N ácido clorhídrico (3 mL) y metanol (1.05 mL) se añadió bajo refrigeración de una solución acuosa de dimetilamina al 40% (2,8 mL, 22,1 mmol), 4-bencilo-4-((dimetilamino)metil)ciclohexanon (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, luego de la adición de agua (200 mL) se extrajo con éter (4 x 150 mL). Luego de concentrar la solución, el remanente se dejó reposar en diclorometano (200 mL) y se secó con sulfato de magnesio durante la noche, se filtró y el medio de la solución se extrajo al vacío. El nitrilo se obtuvo como aceite, el cual se cristalizó.

Rendimiento: 1,06 g (77 %)

¹H-NMR (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).

Etapla 2:

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

El compuesto del título de la etapa 1 (0,88 g, 2,94 mmol) se disolvió en THF (35 mL) y bajo refrigeración con una solución de 2M de cloruro de fenilomagnesio (5,1 mL, 10,2 mmol) se mezcló en forma de gotas. La solución de la reacción se calentó durante 8 h hasta su ebullición.

Para la elaboración, la solución se mezcló bajo refrigeración con solución de NH₄Cl al 20% (0,6 mL) y agua (0,4 mL), se extrajo con éter (3 x 25 mL), la solución de éter se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El remanente se purificó por medio de cromatografía de columna con EtOH/EE (1:20). Se obtuvieron 2 fracciones, en donde, la fracción polarizada (300 mg) lt. LCMS, ente otras, dio como resultado la sustancia deseada.

Rendimiento: 90 mg (9 %)

¹H-NMR (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:

(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-dimetil-amina

Etapa 1:

5 Éster etílico de ácido 5-Ciano-2-oxo-5-fenil-ciclohexancarboxílico

A una solución de bencilocianuro (35,6 g, 304 mmol) y éster etílico de ácido bromopropiónico (126 g, 694 mmol) en toluol seco (1070 mL) se agregó entre 0 y 5 °C NaNH_2 (100 g, 2560 mmol) bajo agitación a modo de porciones durante 3 h. A continuación, se calentó durante 6 h hasta su ebullición (la reacción se tornó luego, exotérmica, de modo que se debió sacar inmediatamente del baño de calor). A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se apagó con una mezcla a partir de ácido acético (240 mL) y agua (120 mL). La fase de toluol se separó, la fase acuosa se extrajo con toluol (2 x 200 mL) y la fase orgánica unida se lavó con solución de NaHCO_3 (2 x 200 mL) y agua (2 x 200 mL) y se secó con Na_2SO_4 .

15 A continuación, el medio de la solución se extrajo al vacío.

Rendimiento: 70,8 g (86%), sustancia sólida de color café

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,25 (3 H, t); 2,24 – 2,88 (6 H, m); 4,19 (2 H, q); 7,50 (5 H, m).

Etapa 2:

20

4-Oxo-1-fenil-ciclohexancarbonitrilo

El compuesto del título de la etapa 1 (70,8 g, 261 mmol) se calentó en una mezcla compuesta de ácido acético (810 mL) y de ácido clorhídrico concentrado (354 mL) 3,5 h bajo control DC hasta su ebullición. A continuación, la mezcla se enfrió entre 0 a 5°C, se diluyó con agua (1 L), se extrajo con NaCl saturado y se enfrió con éster acético (3 x 300 mL). La fase de éster acético se lavó con agua y se concentró al vacío. El remanente fijo se disolvió nuevamente en éster acético, se lavó con solución de NaHCO_3 y se concentró hasta su sequedad.

Rendimiento 43,3 g (83%), sustancia sólida amarilla

30 El remanente se dejó reposar sin purificación posterior para colocar la transformación con etilenglicol.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2,41 (6 H, m); 2,71 (2 H, m); 7,40 (3 H, m); 7,60 (2 H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): 35,3; 38,1; 42,3; 121,7; 125,6; 128,2; 129,0; 139,2; 206,7.

35 Etapa 3:

8-fenilo-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitrilo

El compuesto del título de la etapa 2 (43,3 g, 217 mmol) y etilenglicol (27,4 g, 435 mmol) se coció en toluol (430 mL) bajo la adición de ácido *p*-toluolsulfónico (1,87 g, 10,9 mmol) en un separador de humedad durante 3 h bajo reflujo.

Al finalizar la reacción se dejó enfriar, 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%), sustancia sólida

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

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

10 Etapa 4:

C-(8-fenilo-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-il)-metilamina

A una mezcla de LiAlH₄ (1,87 g, 49,3 mmol) en THF seco (25 mL) se añadió lentamente en forma de gotas y bajo gas de protección una solución del compuesto del título de la etapa 3 (10,0 g, 41,1 mmol) en THF seco (70 mL). A continuación, se agitó durante 3 h bajo reflujo. Luego del refrigeración de la mezcla de la reacción se sometió a refrigeración bajo una solución de agua (1,87 mL, 104 mmol), se diluyó con un poco de THF a modo de gotas y se volvió a agitar durante 10 minutos. Posteriormente, se agregó en forma de gotas NaOH acuoso al 15% (1,87 mL, 8,17 mmol), se diluyó con un poco de THF y a continuación, se agregó agua nuevamente (5,6 mL).

El precipitado formado sobre microsilice se filtró y el medio de la solución se extrajo al vacío. Como remanente quedó la amina.

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

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 29,9; 31,0; 42,7; 53,9; 63,5; 108,3; 125,5; 126,8; 128,2; 143,8.

Etapa 5:

Dimetil-(8-fenil-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ilmetil)-amina

El compuesto del título de la etapa 4 (5,40 g, 21,8 mmol) se disolvió en acetonitrilo (150 mL), en donde, se formó una solución turbia. Se agregó una solución acuosa de formalina al 37% (30,6 mL, 407 mmol). La preparación se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y a continuación, se mezcló con hidruro de sodio cianobórico (5,76 g, 91,7 mmol). La reacción se produjo a través de DC en cloroformo/ metanol (9:1). Luego de 4 h, la solución se ajustó con ácido acético a un pH 7 y se concentró al vacío. El remanente se dejó reposar en cloroformo, se lavó con solución de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas unidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía de columna flash con cloroformo/ metanol (50:1→20:1→9:1).

Rendimiento: 5,40 g (67 %)

¹H-NMR (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).

Etapa 6:

4-dimetilaminometil-4-fenil-ciclohexanon

El compuesto del título de la etapa 5 (5,40 g, 19,6 mmol) se disolvió en H₂SO₄ al 5% (300 mL) y se agitó durante 1 d a temperatura ambiente. A continuación, la solución se lavó tres veces con éter y la fase de éter se descartó. La fase acuosa se colocó bajo refrigeración con 5N de NaOH alcalino y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se lavó con poca agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

Rendimiento: 4,89 g (100 %)

¹H-NMR (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).

Etapa 7:

1-dimetilamino-4-dimetilaminometil-4-fenil-ciclohexancarbonitril

A una mezcla a partir de 4N ácido clorhídrico (5 mL) y metanol (3 mL) se añadió en forma de gotas bajo refrigeración una solución acuosa al 40 % (12,8 mL 21,1 mmol). A continuación, se agregaron uno tras otro, el compuesto del título de la etapa 6 (4,89 g, 21,1 mmol) y KCN (3,30 g, 50,7 mmol). La mezcla se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, la preparación se mezcló con agua (10 mL) y se extrajo con dietiléter (3 x 20 mL). La fase de éter se concentró al vacío, el remanente se dejó reposar en CH₂Cl₂ (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

Rendimiento: 5,16 g (86 %)

¹H-NMR (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).

Etapa 8:

(4-dimetilaminometil-1,4-difenil-ciclohexil)-dimetil-amina

A una solución del compuesto del título de la etapa 7 (1,00 g, 3,5 mmol) en THF absoluto (10 mL) se agregó lentamente en forma de gotas bajo atmósfera de nitrógeno y refrigeración a 10 °C 2M de una solución de cloruro fenilomagnesio en THF (3,5 mL, 7,0 mmol). La solución se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. A continuación, se agregó una solución de NH₄Cl al 20% (5 mL) y agua (2 mL) y se extrajo la solución con éter (3 x 5 mL). Las capas orgánicas unidas se secaron con agua (2 mL) y la solución saturada de NaCl (2 mL) se lavó, se secó

25

sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Por medio de cromatografía de columna flash del remanente con cloroformo/ metanol (20:1) se obtuvo una sal del producto, el cual se liberó con 1N de NaOH, se extrajo con cloroformo, se secó sobre Na₂SO₄ y se liberó al vacío a partir del medio de la solución.

- 5 Rendimiento: 336 mg (28 %) diastereoisómero no polarizado, sustancia sólida porosa
¹H-NMR (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:

- 10 (E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero no polarizado)

- El compuesto del título a partir del ejemplo 8 (202 mg, 0,656 mmol) fue seco. Se colocó THF
 15 (20 mL) y se mezcló con TEA (97 µL, 0,702 mmol). A continuación, se agregó cloruro de ácido de canela (116 mg, 0,702 mmol). La preparación se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Luego de este tiempo de reacción la preparación se concentró al vacío hasta su sequedad. El remanente se dejó reposar 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
 20 Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con cloroformo/ metanol (20:1).

Rendimiento: 95 mg (33 %)

- ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,61 (2 H, bs); 1,97 (5 H, bs); 2,45 (1 H, m); 2,49 (4 H, m); 2,94 (3 H, bs); 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:

- 30 (4-bencilo-4-((dimetilamino)metil)-N-metil-1-fenilciclohexanamina (diastereómero polarizado)

Etapas 1:

4-bencilo-4-dimetilaminometil-1-metilamino-ciclohexancarbonitrilo

- A una solución enfriada a 0 °C solución de 4N de ácido clorhídrico (6,6 mL) y metanol (4.00 mL)
 35 se agregó una solución acuosa de metilamina al 40% (15,3 mL, 121 mmol) y 4-bencilo-4-((dimetilamino)metil)ciclohexanon (6,20 g, 25,3 mmol), disuelto en metanol (25 mL). A continuación, la mezcla de la reacción se mezcló con cianuro de potasio (4,00 g, 60 mmol) y se agitó durante 5 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, la mezcla se diluyó con agua (180 mL) y se extrajo con éter (3 x 100 mL). Las capas orgánicas unidas se secaron sobre
 40 Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío hasta su sequedad.

Rendimiento: 5,80 g (81 %)

¹H-NMR (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).

Etapá 2:

5

(4-bencilo-4-((dimetilamino)metil)-N-metil-1-fenilciclohexanamina (diastereómero polarizado)

10

Fenilolitio (33 mL, 60 mmol, 1,8 M solución en dibutiléter) se mezcló en forma de gotas bajo argón y a temperatura ambiente con una solución del compuesto del título a partir de la etapa 1 (5,70 g, 20 mmol) en dietiléter (60 mL). Para ello, la solución de la reacción se calentó a 35 °C y se generó una sustancia sólida. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo por 30 minutos, a continuación, se hidrolizó en baño helado con una solución de NH₄Cl al 20% (40 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 100 mL). Las capas orgánicas unidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con cloroformo/ metanol (20:1→9:1→1:1→1 % TEA).

15

El diastereómero polarizado se obtuvo en forma limpia. El diastereómero no polarizado se aisló sin purificar. Rendimiento: 1,40 g (21 %), diastereómero polarizado

¹H-NMR (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).

20

Ejemplo 34:

(1-bencilo-4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-metil-dimetil-amina (diastereómero polarizado)

25

Una solución del compuesto del título a partir del ejemplo 33 (1,40 g, 4,16 mmol) y formalina (5,8 mL, solución acuosa al 37 %) en acetonitrilo (40 mL) se mezcló a modo de porción con hidruro de sodio cianobórico (1,03 g, 16,6 mmol) y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se agregó ácido acético concentrado hasta su reacción neutra y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Para la elaboración, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente se dejó reposar en 2N de NaOH (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 remanente resultante se purificó por medio de cromatografía de columna flash con etilacetato (metanol→metanol + 2% TEA).

30

Rendimiento: 200 mg (14 %)

¹H-NMR (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); 2,11 (2 H, m); 2,25 (6 H, s); 2,58 (2 H, m); 7,19 (10 H, m).

35

Ejemplo 37:

40

[4-(dimetilaminometil)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)

A una solución del compuesto del título, ejemplo 23, etapa 7 (1,00 g, 3,5 mmol) en THF absoluto (10 mL) se agregó lentamente en forma de gotas bajo atmósfera de nitrógeno y refrigeración a 0 -10 °C 2M de una solución de cloruro fenilomagnesio en THF (3,5 mL, 7,0 mmol). La solución se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. A continuación, se agregó una solución de NH₄Cl al 20% (5 mL) y agua (2 mL) y la solución se extrajo con éter (3 x 5 mL). Las capas orgánicas unidas se secaron con agua (2 mL) y la solución saturada de NaCl (2 mL) se lavó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La cromatografía de columna flash del remanente con cloroformo/ metanol (20:1→9:1→4:1→1:1→1:1 + 1 % NH₃→MeOH + 1 % NH₃) se produjo con 20:1 del clorhidrato del diastereoisómero no polarizado, el cual se liberó con 1N de NaOH, se extrajo con cloroformo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El diastereoisómero polarizado se obtuvo con MeOH + 1 % NH₃. Dado que, en este caso, el primer espectro se relaciona con una sal, el diastereoisómero polarizado con 1N NaOH también fue liberado, se extrajo con cloroformo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

Rendimiento: 81 mg (7 %), diastereoisómero polarizado, sustancia sólida porosa

¹H-NMR (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).

Ejemplo 42:

(E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorfenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-3-fenil-acrilamida (diastereómero polarizado)

Etapa 1:

4-dimetilamino-4-(3-fluor-fenil)-ciclohexancarbaldeido

A una solución de cloruro (metoximetil)trifenilfosfonio (6,58 g, 19,2 mmol) en THF absoluto (25 mL) se añadió en forma de gotas a 0 °C bajo argón KOtBu (2,15 g, 19,2 mmol), disuelto en THF absoluto (25 mL). La solución roja existente se mezcló luego de 30 minutos a 0 °C con una solución de 4-dimetil-amino-4-(3-fluor-fenil)-ciclohexanon (3,0 g, 12,76 mmol) en THF absoluto (25 mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente se mezcló con 1M ácido de azufre (50 mL) y se agitó por 2 h. El precipitado resultante de ello se separó y el filtrado (pH 1) se lavó con éter (6x 30 mL). La solución acuosa se ajustó con 5N NaOH a un pH 11 y se extrajo con éster acético (3x 50 mL). Las capas orgánicas unidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 3.20 g (100 %), aceite café

Mezcla de diastereómero 1:1

¹H-NMR (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).

Etapa 2:

4-dimetilamino-4-(3-fluor-fenil)-1-metil-ciclohexancarbaldeido

- 5 Una solución del compuesto del título de la etapa 1 (2,73 g, 10,95 mmol) en diclorometano absoluto (50 mL) se mezcló a 0 °C bajo argón con *tert*-BuOK (1,47 g, 13,14 mmol) y metilioduro (747 µL, 12 mmol). Luego de 30 minutos la preparación se calentó a temperatura ambiente y a continuación, se agitó durante la noche (se generó una sustancia sólida). La mezcla de la reacción se mezcló con solución saturada de NaCl (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3x 10 30 mL). Las capas orgánicas unidas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío y el remanente deseado se purificó a través de cromatografía de columna flash con éster acético/ MeOH 20:1.

Rendimiento: 1,39 g (51 %)

- 15 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 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).

Etapa 3:

4-dimetilamino-4-(3-fluor-fenil)-1-metil-ciclohexancarbaldeidooxim

- 20 Una solución del compuesto del título de la etapa 2 (1,38 g, 5,53 mmol) e clorhidrato hidroxilamina (576 mg, 8,3 mmol) en abs. etanol (20 mL) se mezcló con Amberlyst A 21 (3,9 g) y se agitó 16 h a temperatura ambiente. En intercambiador de iones se filtró, la solución se concentró y el remanente ajustó con 1N de NaOH la alcalinidad. La fase acuosa se extrajo con 25 éster acético, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

Rendimiento: 1,54 g (100 %)

Etapa 4:

- 30 [4-Aminometil-1-(3-fluor-fenil)-4-metil-ciclohexil]-dimetil-amina

- Hidruro litioaluminio (440 mg, 11,6 mmol) se mezcló a modo de gotas bajo argón en THF absoluto (50 mL) suspendido, con una solución del compuesto del título de la etapa 3 (1,54 g, 5,53 mmol) en THF absoluto (20 mL) y se sometió a reflujo durante 4 h bajo reflujo. A 35 continuación, la preparación se hidrolizó a 10 °C con agua (10 mL) y se filtró sobre microsílíce. El THF se extrajo al vacío, el remanente se ajustó con 1 N de NaOH a un pH 11 y se extrajo con éster acético. Las capas orgánicas unidas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y el remanente deseado se separó a través de cromatografía de columna flash con MeOH + 2 % NH₃.

- 40 Rendimiento: 435 mg (30 %, diastereómero no polarizado)

¹H-NMR (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 polarizado)

¹H-NMR (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).

Etapas 5:

(E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorfenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-3-fenil-acrilamida (diastereómero polarizado)

Una solución del compuesto del título de la etapa 4 (diastereómero polarizado) (250 mg, 0.94 mmol) y base de miel (169 µL, 1,0 mmol) en diclorometano absoluto (10 mL) se mezcló con cloruro de ácido de canela (166 mg, 1,0 mmol) y se agitó 24 h a temperatura ambiente. La solución orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío y el remanente resultante se purificó a través de cromatografía de columna flash con éster acético/MeOH 4:1.

Rendimiento: 295 mg (80 %), sustancia sólida porosa

¹H-NMR (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:

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

Etapas 1:

N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-butiramida

El compuesto del título a partir del ejemplo 8 (308 mg, 1,0 mmol) se colocó en THF absoluto (15 mL) y se mezcló con TEA (165 µL, 1,2 mmol) y cloruro butirilo (103 mg, 1,2 mmol, V= 124 µL). La preparación se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y a continuación, se concentró al vacío hasta su sequedad. El remanente se dejó reposar 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 remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con cloroformo/ metanol (50:1).

Rendimiento: 206 mg (53 %)

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

Etapas 2:

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

El compuesto del título a partir de la etapa 1 (200 mg, 0,528 mmol) se disolvió en THF absoluto (15 mL). Se agregó LiAlH_4 (39 mg, 1,06 mmol) bajo argón. La preparación se sometió a reflujo por 7 h. A continuación, la preparación se enfrió a temperatura ambiente, bajo refrigeración con THF (12 mL) y se mezcló con H_2O (5 mL) y se continuó agitando durante 30 minutos. La preparación se filtró sobre sintetización con microsílíce y se limpió con diclorometano (50 mL). El filtrado unido se concentró al vacío.

Rendimiento: 194 mg (100 %), aceite

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 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

[4-(butil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)

El compuesto del título a partir del ejemplo 9 (308 mg, 1,0 mmol) y butiraldeído (72 mg, 1,0 mmol, $V = 89 \mu\text{L}$) se colocó en abs. acetonitrilo (30 mL) y se mezcló con hidruro de sodio cianobórico (250 mg, 4,0 mmol). La preparación se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se mezcló con ácido acético concentrado (alrededor de 500 μL) y se agitó por otros 45 minutos a temperatura ambiente. Para la elaboración, la preparación se concentró al vacío hasta su sequedad. El remanente se mezcló con 2N de NaOH y se extrajo con éter (3x 20 mL). Las fases orgánicas unidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con cloroformo/metanol (9:1).

Rendimiento: 111 mg (30 %), aceite

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 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:

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

Etapas 1:

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

El compuesto del título a partir del ejemplo 8 (308 mg, 1,0 mmol) se colocó en THF absoluto (15 mL) y se mezcló con TEA (165 μL , 1,2 mmol) y benzoilcloruro (168 mg, 12 mmol, $V = 147 \mu\text{L}$). La preparación se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y a continuación, se concentró al vacío hasta su sequedad. El remanente se dejó reposar en éster acético (20 mL), se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (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 remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con cloroformo/ metanol (20:1).

Rendimiento: 169 mg (41 %)

¹H-NMR (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).

Etapas 2:

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

El compuesto del título a partir de la etapa 1 (160 mg, 0,387 mmol) se disolvió en THF absoluto (15 mL) y se mezcló con LiAlH₄ (29 mg, 0,775 mmol) bajo argón. La preparación se sometió a reflujo durante 7 h y a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la preparación se agregó bajo refrigeración THF (5 mL) y H₂O (5 mL) y se volvió a agitar por 30 minutos. La preparación se filtró sobre una sintetización con microsílce y se limpió con diclorometano (50 mL). El filtrado unido se concentró al vacío.

Rendimiento: 149 mg (97 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,78 (3 H, s); 1,85 (10 H, s); 2,33 (4 H, m); 3,14 (2 H, bs); 7,04-7,20 (4 H, m); 7,31 (2 H, m); 7,40 (9 H, m).

Ejemplo 51:

[4-(bencilo-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)

Etapas 1:

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

El compuesto del título a partir del ejemplo 9 (308 mg, 1,0 mmol) se colocó en THF absoluto (15 mL) y se mezcló con TEA (165 µL, 1,2 mmol) y benzoilcloruro (168 mg, 1,2 mmol, V= 147 µL). La preparación se agitó por 16 h a temperatura ambiente y a continuación, se concentró al vacío hasta su sequedad. El remanente se dejó reposar en éster acético (20 mL), 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 remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con cloroformo/ metanol (20:1).

Rendimiento: 304 mg (74 %)

¹H-NMR (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).

Etapas 2:

[4-(bencilo-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)

El compuesto del título a partir de la etapa 1 (290 mg, 0,702 mmol) se disolvió en THF absoluto (15 mL) y se mezcló con LiAlH_4 (52 mg, 1,40 mmol) bajo argón. La preparación se sometió a reflujo por 7 h y a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente. La preparación se filtró sobre una sintetización con microsilíce y se limpió con diclorometano (50 mL). El filtrado unido se concentró al vacío.

Rendimiento: 250 mg (89 %)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 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, bs); 7,16-7,39 (15 H, m).

Ejemplo 66:

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

Etapa 1:

Éster tert-butilico de ácido [(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-acético

Una solución del compuesto del título a partir del ejemplo 9 (246 mg, 0,8 mmol) y éster tertbutilico de ácido de bromo (132 μL , 0,9 mmol) en DMF absoluto (10 mL) se mezcló con carbonato de potasio (124 mg, 0,9 mmol) y se agitó 20 h a temperatura ambiente. A continuación, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente 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 Na_2SO_4 . La solución orgánica se concentró al vacío y el remanente resultante se purificó a través de cromatografía de columna flash con éster acético/MeOH 20:1.

Rendimiento: 133 mg (39 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,44 (9 H, s); 1,78 (2 H, bs); 1,95 (2 H, bs); 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).

Etapa 2:

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

El compuesto del título a partir de la etapa 1 (130 mg, 0,3 mmol) se disolvió en Anisol (0,5 mL) y ácido trifluoroacético (2,5 mL) y se agitó 20 h a temperatura ambiente. A continuación, se concentró al vacío hasta su sequedad, el remanente firme se agitó con 1N de NaOH, la sustancia sólida se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío.

Rendimiento: 69 mg (63 %)

Punto de fusión: 270–273 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,70 (3 H, br); 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).

Conforme a una norma como la descrita en el ejemplo 66, se obtuvieron los compuestos que se mencionan a continuación, con la excepción de que se usaron los eductos que aparecen en la Tabla 1-1.

5

Tabla 1-1:

Ejemplo N°	Educto	Producto	Cy (%) / MS (m/z)
67	Ejemplo 8	Ácido 2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-acético (diastereómero no polarizado)	63 (367)

Ejemplo 68

10

[1-(4-metoxifenil)-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)

Etapas 1:

15

[8-(4-metoxi-fenil)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-il]-dimetil-amina

Magnesio (3,65 g, 150 mmol) y un cristal de yodo se colocaron bajo atmósfera de nitrógeno y se calentaron. A continuación, se agregó abs. éter (10 mL) y se añadió en forma de gotas una solución de 4-bromanisol (18,8 mL, 150 mmol) en éter absoluto (150 mL) de modo de dejar al éter a un lado. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación, se mezcló en forma de gotas a temperatura ambiente con una solución de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (10,5 g, 50,0 mmol) en THF absoluto (100 mL), en donde, la solución se calentó durante la adición hasta su ebullición a 37-40 °C. Se produjo un precipitado de la solución y la preparación se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se mezcló bajo refrigeración con solución de NH₄Cl (150 mL), las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo tres veces con éter, las fases orgánicas unidas se lavaron con solución saturada de NaCl y agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La cromatografía de columna flash del remanente con etilacetato/ metanol (20:1→9:1→4:1→1:4→MeOH) dio como resultado el producto deseado.

20

25

30

Rendimiento: 6,80 g (47 %)

Etapas 2:

4-dimetilamino-4-(4-metoxi-fenil)-ciclohexanon

35

El compuesto del título a partir de la etapa 1 (6,80 g, 23 mmol) se disolvió en éter (100 mL), se mezcló con H₂SO₄ al 5 % (100 mL) y se agitó fuertemente la solución por 2 d a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase de éter se descartó. La fase acuosa se colocó alcalinamente bajo refrigeración con 5 N de NaOH y se extrajo con éter tres veces; a continuación, las fases orgánicas unidas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 4,20 g (73 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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).

Etapa 3:

4-dimetilamino-4-(4-metoxi-fenil)-1-metilamino-ciclohexancarbonitrilo

A una mezcla a partir de 4N de ácido clorhídrico (1,98 mL) y metanol (2,3 mL) se agregó en forma de gotas bajo refrigeración una solución acuosa de metilamina al 40 % (3,50 mL, 40,1 mmol). A continuación, se agregó una solución del compuesto del título a partir de la etapa 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 durante 3 d a temperatura ambiente y a continuación, luego de la adición de agua (10 mL), se extrajo con éter 4x. Las capas orgánicas unidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 2,23 g (96 %), producto sin purificar, se traspasó más adelante crudo.

¹H-NMR (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, dq); 3,75 (3 H, d); 6,90 (2 H, d); 7,23 (2 H, dd).

Etapa 4:

[1-(4-metoxifenil)-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)

Fenilolito (12,9 mL, 23,3 mmol, 1,8 M de solución en dibutiléter) se colocó bajo argón y a temperatura ambiente a modo de gotas se mezcló con una solución del compuesto del título de la etapa 3 (2,23 g, 7,76 mmol) en dietiléter absoluto (30 mL). Para ello, la solución de la reacción se calentó a 35 °C y se produjo una sustancia sólida. La mezcla de la reacción se agitó por 1 h bajo reflujo (baño 50 °C), a continuación, se hidrolizó en baño helado (0-10 °C) solución de NH₄Cl al 20% (20 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con éter (3x 50 mL). Las soluciones orgánicas unidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Por medio de cromatografía de columna flash (100 g gel de sílice) con éster acético/metanol (20:1→9:1→MeOH→MeOH + 2 % NH₃) se obtuvo el diastereoisómero no polarizado en una fracción de la mezcla con material de partida y cetona y, por último, se obtuvo el diastereoisómero polarizado. La fracción de la mezcla se purificó con diastereoisómero no

polarizado por medio de cromatografía de columna flash renovada con diclorometano/ metanol (50:1→20:1→9:1→4:1).

Rendimiento: 232 mg (9 %), diastereoisómero no polarizado

¹H-NMR (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

[1-(4-metoxifenil)-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)

Durante la síntesis del compuesto del título del ejemplo 68, también se pudo aislar el diastereómero polarizado en relación con la etapa 4.

Rendimiento: 177 mg (7 %), diastereoisómero polarizado

¹H-NMR (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).

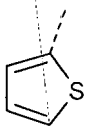
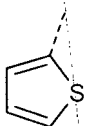
Conforme a una norma como la descrita en los ejemplos 68 y 69, se obtuvieron los compuestos que se mencionan a continuación, con la excepción de de bromuro o el reactivo Grignard respectivo, al igual que el carbonitrilo que aparecen en la Tabla 1-2.

Tabla 1-2:

Carbonitrilo:

8-dimetilamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (CN-A)

8-(pirrolidin-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carbonitrilo (CN-B)

Ejemplo N°	R-Br/MgX	Carbonitrilo	Producto	Cy (%) / MS (m/z)
38		(CN-A)	dimetil-(4-metilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-amina (diastereómero no polarizado)	20 (315)
39		(CN-A)	dimetil-(4-metilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-amina (diastereómero polarizado)	33 (315)

46		(CN-A)	(1-butil-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	2 (289)
47		(CN-A)	(1-butil-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	28 (289)
60		(CN-A)	[4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-metil-amina (diastereómero no polarizado)	8 (315)
61		(CN-A)	[4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-metil-amina (diastereómero polarizado)	36 (315)
70		(CN-A)	dimetil-[4-metilamino-4-fenil-1-[4-(trifluormetil)-fenil]-ciclohexil]-amina (diastereómero no polarizado)	8 (377)
71		(CN-A)	dimetil-[4-metilamino-4-fenil-1-[4-(trifluormetil)-fenil]-ciclohexil]-amina (diastereómero polarizado)	7 (377)
147		(CN-B)	(1,4-Difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-metil-amina (diastereómero polarizado)	8 (335)
148		(CN-B)	(1,4-Difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-metil-amina (diastereómero no polarizado)	3 (335)

Ejemplo 74:

- 5
- [4-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)

Una solución del compuesto del título a partir del ejemplo 69 (111 mg, 0,33 mmol) y formalina (0,45 mL, solución acuosa al 37%) en acetonitrilo (3 mL) se mezcló con hidruro de sodio cianobórico (83 mg, 1,32 mmol) y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se agregó ácido acético concentrado hasta su reacción neutra y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Para la elaboración, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente se dejó reposar en 2N NaOH (5 mL) y a continuación, se extrajo con éter (3 x 10 mL). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El remanente resultante se purificó por medio de cromatografía de columna flash con etilacetato/ metanol (1:2→MeOH).

Rendimiento: 82 mg (71 %)

¹H-NMR (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).

Ejemplo 75:

[4-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)

Una solución del compuesto del título a partir del ejemplo 68 (96 mg, 0,28 mmol) y formalina (0,39 mL, solución acuosa al 37%) en acetonitrilo (3 mL) se mezcló con hidruro de sodio cianobórico (72 mg, 1,15 mmol) y se agitó por 45 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió ácido acético concentrado hasta su reacción neutra y se agitó por 45 minutos a temperatura ambiente. Para la elaboración, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente en 2N NaOH (5 mL) se dejó reposar y a continuación, se extrajo con éter (3x 10 mL). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El remanente resultante se purificó por medio de cromatografía de columna flash con etilacetato/ metanol (2:1→1:1→1:1 + 2 % NH₃).

Rendimiento: 62 mg (62 %)

¹H-NMR (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).

Conforme a una norma como la descrita en los ejemplos 74 y 75, se obtuvieron los compuestos que se mencionan a continuación, con la excepción de que se usaron los eductos que aparecen en la Tabla 1-3.

Tabla 1-3:

Ejemplo N°	Educto (Ejemplo N°)	Producto	Cy (%) / MS (m/z)
40	39	[4-(dimetil-amino)-4-fenil-1-tiofen-2-il-	73 (329)

		ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	
41	38	(4-dimetilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	69 (329)
58	46	(4-butil-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	27(303)
59	47	(4-butil-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	79 (303)
62	60	[4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	51 (329)
63	61	[4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	86 (329)
72	71	[4-(dimetil-amino)-4-fenil-1-[4-(trifluormetil)-fenil]-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	36 (391)
73	70	[4-dimetilamino-4-fenil-1-[4-(trifluormetil)-fenil]-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	68 (391)
151	147	(1,4-Difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	34 (349)
152	148	(1,4-Difenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	45 (349)

Ejemplo 76:

- 5 [4-[(1H-indol-3-il-metilamino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)

Etapa 1:

- 10 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexancarbaldeido

A una solución de cloruro (metoximetil)trifenilfosfonio (25,7 g, 75,0 mmol) en THF absoluto (100 mL) se agregó en forma de gotas a 0 °C bajo argón *tert*-BuOK (8,41 g, 75 mmol), disuelto en THF absoluto (100 mL). La solución roja resultante se mezcló luego de 30 minutos a 0 °C con una solución de 4-dimetilamino-4-fenil)-ciclohexanon (10,9 g, 50,0 mmol) en THF absoluto (100 mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente se mezcló con 1N ácido de azufre (150 mL) y se agitó por 2 h. El precipitado resultante de lo anterior se separó y el filtrado (pH 1) se lavo con éter (6x 100 mL). La solución acuosa se ajustó con 5N NaOH a un pH 11 y se extrajo con éster acético (3x 100 mL). Las capas orgánicas unidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío.

10 Rendimiento: 11.6 g (100 %), aceite café

Mezcla de diastereómero 1:1

¹H-NMR (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).

15 Etapa 2:

4-dimetilamino-1-metil-4-fenil-ciclohexancarbaldeido

Una solución del compuesto del título a partir de la etapa 1 (11.6 g, 50,0 mmol) en diclorometano absoluto (200 mL) se mezcló a 0 °C bajo argón con *tert*-BuOK (6,50 g, 58,0 mmol) y metilioduro (3,42 mL, 55,0 mmol). Luego de 30 minutos, la preparación se calentó a temperatura ambiente y a continuación, se agitó durante la noche (se produjo una sustancia sólida). La mezcla de la reacción se lavó con agua y solución saturada de NaCl (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío y el remanente resultante se purificó a través de cromatografía de columna flash con éster acético/ MeOH 20:1.

25 Rendimiento: 5.90 g (48 %)

¹H-NMR (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).

30 Etapa 3:

4-dimetilamino-1-metil-4-fenil-ciclohexancarbaldeidooxim

Una solución del compuesto del título a partir de la etapa 2 (5,90 g, 24,0 mmol) y hidroxilamin-clorhidrato (2.50 g, 36,0 mmol) en abs. etanol (100 mL) se mezcló con Amberlyst A 21 (17,0 g) y se agitó por 20 h a temperatura ambiente. El intercambiador de iones se filtró, la solución se concentró y el remanente se ajustó a un pH alcalino con 1N de NaOH. La fase acuosa se extrajo con éster acético, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

40 Rendimiento: 6,25 g (100 %)

Etapa 4:

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

Hídrido de litioaluminio (1,82 g, 48,0 mmol) se mezcló en forma de gotas bajo argón en THF absoluto (200 mL) suspendido, con una solución del compuesto del título a partir de la etapa 3 (6,25 g, 24,0 mmol) en THF absoluto (20 mL) y se sometió a reflujo por 4 h. A continuación, la preparación se hidrolizó a 10 °C con agua (20 mL) y se filtró sobre microsilíce. Das THF se extrajo al vacío, el remanente se ajustó con 1 N de NaOH a un pH 11 y se extrajo con éster acético. Las capas orgánicas unidas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y el remanente resultante se separó a través de cromatografía de columna flash con MeOH + 1 % NH₃.

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

¹H-NMR (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 polarizado)

¹H-NMR (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).

Etapas 5:

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

Indol-3-aldehído (203 mg, 1,4 mmol) y el diastereómero no polarizado a partir de la etapa 4 (345 mg, 1,4 mmol) se disolvieron en THF absoluto (10 mL), se mezclaron con Na₂SO₄ (2,0 g) y se agitó por 24 h a temperatura ambiente. A continuación, se agregó dicloretan (10 mL) e hidruro de sodio acetoxibórico (423 mg, 2,0 mmol) y se agitó nuevamente por 24 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente se mezcló con EE (20 mL), agua (20 mL) y ácido de azufre al 10% (hasta pH 1) y las fases se separaron. La fase acuosa se ajustó con 5N de NaOH a un pH 11 y se extrajo tres veces con éster acético. Las capas orgánicas unidas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío y el remanente resultante se purificó a través de cromatografía de columna flash con éster acético/ MeOH 1:1 + 1 % NH₃.

Rendimiento: 397 mg (76 %), sustancia sólida porosa

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,92 (3 H, s); 1,14 (2 H, m); 1,32 (2 H, m); 1,89 (8 H, bs); 2,05 (2 H, m); 2,22 (2 H, s); 3,75 (2 H, s); 6,9-7,54 (10 H, m); 10,75 (1 H, s).

Ejemplo 77:

[4-[(1H-indol-3-il-metilamino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)

Indol-3-aldehído (203 mg, 1,4 mmol) y el diastereómero polarizado a partir del ejemplo 76, Etapa 4 (345 mg, 1,4 mmol) se disolvió en THF absoluto (10 mL), se mezcló con Na_2SO_4 (2,0 g) y se agitó por 24 h a temperatura ambiente. A continuación, se agregó dicloretano (10 mL) e hidruro de sodio acetoxibórico (423 mg, 2,0 mmol) y se agitó otras 24 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente se mezcló con éster acético (20 mL), agua (20 mL) y ácido de azufre al 10% (hasta pH 1) y las fases se separaron. La fase acuosa se ajustó con 5N de NaOH a un pH 11 y se extrajo tres veces con éster acético. Las capas orgánicas unidas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron al vacío y el remanente resultante se purificó a través de cromatografía de columna flash con éster acético/ MeOH (1:1 + 1 % NH_3).

Rendimiento: 370 mg (70 %)

Punto de fusión: 55–56 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 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 polarizado)

Una solución del compuesto del título a partir del ejemplo 76 (300 mg, 0,8 mmol) y formalina (1,2 mL, solución acuosa al 37%) en acetonitrilo (10 mL) se mezclaron en porciones con hidruro de sodio cianobórico (201 mg, 3,2 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se agregó ácido acético concentrado hasta su reacción neutra y se agitó por 45 minutos a temperatura ambiente.

Para la elaboración, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente se dejó reposar en 2N de NaOH (10 mL) y a continuación, se extrajo con éter (3x 20 mL). La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El remanente resultante se purificó por medio de cromatografía de columna flash con éster acético/ MeOH (1:1).

Rendimiento: 189 mg (56 %)

Conforme a NMR y LCMS se trata del compuesto de hidroximetil, el cual se disolvió en 1N de NaOH (2 mL) y THF (2 mL) y se sometió a reflujo por 2 h. A continuación, se extrajo con éter (2x 20 mL). La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El remanente resultante se purificó por medio de cromatografía de columna flash con EE/ MeOH (1:1 + 1 % NH_3).

Rendimiento: 119 mg (38 %)

¹H-NMR (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).

5 Ejemplo 79:

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

10 Una solución del compuesto del título a partir del ejemplo 77 (300 mg, 0,8 mmol) y formalina (1,2 mL, solución acuosa al 37%) en acetonitrilo (10 mL) se mezcló en porciones con hidruro de sodio cianobórico (201 mg, 3,2 mmol) y se agitó por 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se agregó ácido acético concentrado hasta su reacción neutra y se agitó por 45 minutos a temperatura ambiente. Para la elaboración, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente se dejó reposar en 2N de NaOH (10 mL) y a continuación, se extrajo con éter (3x 20 mL). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El remanente resultante se mezcló con EE/ MeOH (1:1, 5 mL), con ello se produjo una sustancia sólida incolora, la cual fue separada. Conforme a NMR y LCMS se trata del compuesto hidroximetil.

20 El licor madre acuoso se concentró (240 mg), también se trata del compuesto hidroximetil.
Rendimiento: 299 mg (89 %)

El compuesto hidroximetilo (240 mg, 0.57 mmol)) se disolvió en 1N de NaOH (2 mL) y THF (2 mL) y se sometió a reflujo por 2 h. A continuación, se extrajo con éter (2x 20 mL). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El remanente resultante se purificó por medio de cromatografía de columna flash con EE/MeOH (1:1 + 1 % NH₃).

25 Rendimiento: 181 mg (82 %)

¹H-NMR (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).

30 Ejemplo 80:

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

35 En relación con la síntesis del ejemplo 79 el compuesto hidroximetilo se produjo como producto intermedio.

Rendimiento: 299 mg (89 %)

40 ¹H-NMR (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)

Ejemplo 86:

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

El compuesto del título del ejemplo 103 (200 mg, 0,31 mmol) se disolvió en una solución de metilamina al 33% en etanol (2 mL) y se agitó en el microondas por 30 minutos a 100 °C y 60 minutos a 120 °C. El precipitado resultante se limpió y se secó al vacío.

Rendimiento: 89 mg (64%)

Punto de fusión: 250–252 °C

¹H-NMR (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).

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 polarizado)

En relación con la síntesis del compuesto del título del ejemplo 86, el licor madre acuoso se concentró al vacío y el remanente resultante se purificó a través de cromatografía de columna flash con éster acético.

Rendimiento: 25 mg (15 %)

Punto de fusión: 181–182 °C

¹H-NMR (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).

Conforme a una norma como la descrita en los ejemplos 86 y 87, se obtuvieron los compuestos que se mencionan a continuación, con la excepción de que se usaron los eductos que aparecen en la Tabla 1-4.

Tabla 1-4:

Ejemplo N°	Educto	Método según	Producto	Cy (%) / MS (m/z)
90	Ejemplo 100	Ejemplo 86	[4-[[4,6-Bis(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-	13 (446)

			amina (diastereómero polarizado)	
91	Ejemplo 100	Ejemplo 87	[4-[[4-(4-metoxi-fenoxi)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	59 (539)

Ejemplo 94:

[4-(dimetil-amino)-1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amina
(diastereómero polarizado)

Etapas 1:

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

En una atmósfera de argón, a una solución de escatol (1,00 g, 7,62 mmol) en tetrahidrofuran absoluto (25 ml) se agregó lentamente a -78 °C n-butilitio (8,39 mmol, 3,35 ml, 2,5M en hexano). Se formó un precipitado incoloro. Luego de 10 minutos, la solución se calentó a temperatura ambiente. A continuación, se introdujo dióxido de carbono en la mezcla de la reacción por alrededor de 3 minutos. Se formó una solución incolora. Luego de 5 minutos, los elementos volátiles se extrajeron por completo a temperatura ambiente al vacío (temperatura del baño de agua, ≤ 30 °C). El remanente sólido incoloro renovado se disolvió en tetrahidrofuran absoluto (20 ml). La mezcla de la reacción de color amarillo claro se enfrió a -78 °C y tert-butilitio (8,39 mmol, 5,59 ml, 1,5M en Pentan) se vertió en forma de gotas. Se formó una solución de color naranja. Esta se agitó por 1 h a -20 °C y luego, se dejó enfriar a -78 °C. A continuación, 4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexanon [1,97 g, 8,39 mmol, en tetrahidrofuran absoluto (20 ml)] se vertió en forma de gotas y la solución resultante se agitó durante 2 h. Luego, la solución de cloruro amonio saturada acuosa (50 ml) se vertió en forma de gotas a la mezcla de la reacción, se agitó por 10 minutos, la mezcla se calentó a 0 °C y se agitó por 20 minutos. Posterior a ello, se agregó 2N de una solución acuosa de ácido clorhídrico (50 ml) y se agitó por 10 minutos (leve generación de gases). A continuación, se ajustó el valor de pH de la suspensión lechosa con solución saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (50 ml) y una solución de 5N de hidróxido de sodio (20 ml). Luego de 10 minutos, las fases se separaron. La fase orgánica dio como resultado una sustancia sólida incolora. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano/ metanol 20 : 1 (3 × 50 ml).

Las soluciones orgánicas se purificaron. Las materias volátiles se extrajeron por completo al vacío. El polvo restante, de color café claro se extrajo con metanol (5 × 75 ml). El remanente se obtuvo, finalmente, a partir del diastereoisómero no polarizado 6b/7b (450 mg (1,23 mmol, 16 %). Los extractos se concentraron al vacío hasta su sequedad. El remanente se dejó reposar en metanol (alrededor de. 30 ml). Una sustancia más clara no se disolvió. Esta se separó con la

ayuda de una sintetización y a continuación, se secó al vacío. Se obtuvieron 980 mg (2,67 mmol, 35 %) de un polvo incoloro. Lo anterior se compone de ambos diastereoisómeros.

El licor madre acuoso se separó mediante cromatografía de columna [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), respectivamente 0,5 % trietilamina, mejor comenzar con triclorometano/ etanol 100 : 1]. Las fracciones obtenidas de ambos diastereoisómeros se debieron descristalizar a partir de metanol. Se obtuvieron 93 mg (0,25 mmol, 3 %) del diastereoisómero no polarizado (Smp. 197–202 °C) y 146 mg (0,40 mmol, 5 %) del diastereoisómero polarizado (179–188 °C).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6 , δ ppm, diastereoisómero no polarizado): 9,5 (1 C), 28,4 (2 C), 32,5 (2 C), 37,8 (2 C), 58,2 (1 C, br), 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, br), 142,7 (1 C, d, $J = 5$ Hz), 161,9 (1 C, d, $J = 242$ Hz)

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

Etapas 2:

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

El alcohol a partir de la etapa 1 (ambos diastereoisómeros, 2,20 g, 6,00 mmol) se suspendieron a -78 °C en diclorometano absoluto (50 ml). Se añadieron uno tras otro, trietilamina (3,65 g, 36,02 mmol, 4,99 ml, 0,73 g/ml), DMAP (16 mg, 0,12 mmol) y DAST (2,90 g, 18,01 mmol, 2,36 ml, 1,23 g/ml). La solución se agitó durante 1 h a -78 °C. A continuación, la mezcla de la reacción se calentó dentro de 10 h (durante la noche) a temperatura ambiente. Luego, se agregó una solución saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (50 ml) y se agitó por 15 minutos (- hasta que terminó la generación de gases -). A continuación, se agregó una solución de hidróxido de sodio (5N, 20 ml) y se agitó por 10 minutos. Las fases se separaron.

La fase orgánica de color rojo cafésoso se concentró al vacío hasta su sequedad. A continuación, la sustancia sólida café obtenida en metanol (50 ml) se disolvió.

La fase acuosa se concentró al vacío hasta su sequedad. El remanente claro se extrajo con metanol (5 $\times$ 75 ml).

Las soluciones de metanol unidas se concentraron al vacío hasta su sequedad. El remanente se dejó reposar primero, con diclorometano (2 $\times$ 30 ml) y luego, se extrajo con metanol (5 $\times$ 75 ml). Se formó una sustancia sólida clara.

Los extractos de metanol se concentraron al vacío hasta su sequedad. Quedaron 1,20 g (3,26 mmol, 54 %) del producto como sustancia sólida clara.

Los extractos de diclorometano se concentraron al vacío hasta su sequedad. El remanente se dejó reposar en metanol (5 ml) y se dejó así. Se generó una sustancia sólida blanca. Se obtuvieron otros 0,43 g (1,16 mmol, 19 %) del producto (Smp. 175 °C).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6 , δ ppm): 11,2 (1 C), 29,8 (2 C), 30,3 (2 C), 40,6 (2 C), 81,2 (1 C, d, J = 2 Hz), 83,2 (1 C), 111,5 (1 C), 114,4 (1 C), 116,7 (1 C, d, J = 23 Hz), 117,6 (1 C, d, J = 21 Hz), 119,11 (1 C), 119,13 (1 C), 121,7 (1 C), 123,4 (1 C), 125,6 (1 C, J = 3 Hz), 128,8 (1 C), 131,0 (1 C, d, J = 8 Hz), 132,2 (1 C, d, J = 7 Hz), 135,8 (1 C), 162,3 (1 C, d, J = 244 Hz)

Etapas 3:

[4-(dimetil-amino)-1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amina
(diastereómero polarizado)

El compuesto del título a partir de la etapa 2 (500 mg, 1,36 mmol) se suspendió en acetonitrilo/metanol (1 : 1, 20 ml). A continuación, se introdujo dimetilamina (2M en tetrahydrofuran, 14 ml, 27,15 mmol) y se agitó por 2 d a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 6 h a 80 °C (temperatura de baño de aceite), a continuación, se extrajo el gel de sílice bruto y se separó por medio de cromatografía de columna flash [gel de sílice 60 (150 g); triclorometano/ etanol 50 : 1 (1000 ml), 19 : 1 (500 ml), 9 : 1 (1000 ml), respectivamente, 0,5 % trietilamina]. A continuación, se aisló el diastereoisómero no polarizado. Asimismo, se aislaron 250 mg de una mezcla de sustancia sólida. La mezcla de la sustancia sólida se disolvió en metanol (10 ml), se introdujeron 50 mg de hidróxido de potasio y se agitó por 10 minutos. Las materias volátiles se extrajeron por completo al vacío. El remanente claro se extrajo con éster acético (3 × 20 ml). Los extractos de materias volátiles se liberaron al vacío. Se aislaron 135 mg (0,34 mmol, 25 %) del diastereoisómero polarizado (Smp. 65–73 °C).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6 , δ ppm, diastereoisómero polarizado): 10,7 (1 C), 28,8 (2 C, br), 29,3 (2 C, br), 37,7 (2 C), 38,7 (2 C), 58,7 (1 C, br), 60,5 (1 C, br), 107,0 (1 C, br), 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, br), 128,9 (1 C, d, J = 8 Hz), 129,0 (1 C), 132,5 (1 C, sbr), 134,5 (1 C), 141,4 (1 C, br), 161,9 (1 C, d, J = 243 Hz)

Ejemplo 97:

[4-(dimetil-amino)-1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amina
(diastereómero no polarizado)

Durante la síntesis del compuesto del título del ejemplo 94, etapa 3, también se produjo el diastereómero no polarizado. Se aislaron 152 mg (0,39 mmol, 29 %) (Smp. 126–132 °C).

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

Conforme a una norma como la descrita en los ejemplos 94 y 97, se obtuvieron los compuestos que se mencionan a continuación, con la excepción de que se usaron los eductos que aparecen en la Tabla 1-5

Tabla 1-5:

Indol:

Escatol

5-fluoro-3-metil-1H-indol (IN-A)

Cetonas:

4-dimetilamino-4-fenilciclohexanon (BB-A)

4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)ciclohexanon (BB-B)

4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)ciclohexanon (BB-C)

Ejemplo Nº	Indol	Cetona	Amina	Producto	Cy* (%) / MS (m/z)
35	Escatol	BB-A	Dimetilamina	[4-(dimetil-amino)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	27(376)
36	Escatol	BB-A	Dimetilamina	[4-(dimetil-amino)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	25(376)
53	Escatol	BB-A	Pirrolidina	dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-amindiclorhidrato (diastereómero polarizado)	17(402)
54	Escatol	BB-A	Pirrolidina	dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-	48(402)

				2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-amina (diastereómero no polarizado)	
56	Escatol	BB-A	Azetidina	[4-(Azetidin-1-il)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	19(388)
82	Escatol	BB-A	Metilamina	[4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-metil-amina (diastereómero polarizado)	26(362)
83	Escatol	BB-A	Metilamina	[4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-metil-amina (diastereómero no polarizado)	22(362)
84	Escatol	BB-A	Benciloamina	Ácido bencilo-[4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-amina; 2-hidroxi-propan-1,2,3-tricarboxílico	12(438)
95	Escatol	BB-B	Azetidina	4-(Azetidin-1-il)-1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero no polarizado)	33(406)
96	Escatol	BB-B	Azetidina	4-(Azetidin-1-il)-1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamina (diastereómero polarizado)	4(406)
108	Escatol	BB-B	Pirrolidina	[1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	36(420)
109	Escatol	BB-B	Pirrolidina	[1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-pirrolidin-1-	29(420)

				il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	
110	Escatol	BB-B	Metilamina	[1-(3-fluorfenil)-4- metilamino-4-(3-metil-1H- indol-2-il)-ciclohexil]- dimetil-amina	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 polarizado)	23(416)
112	Escatol	BB-B	Piperidina	[1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil- 1H-indol-2-il)-4-piperidin-1- il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	4(434)
133	Escatol	BB-B	Piperidina	[1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil- 1H-indol-2-il)-4-piperidin-1- il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	35 (434)
113	IN-A	BB-A	Dimetilamina	[4-(dimetil-amino)-4-(5- fluor-3-metil-1H-indol-2-il)- 1-fenil-ciclohexil]-dimetil- amina (diastereómero polarizado)	41(394)
125	IN-A	BB-A	Dimetilamina	[4-(dimetil-amino)-4-(5- fluor-3-metil-1H-indol-2-il)- 1-fenil-ciclohexil]-dimetil- amina (diastereómero no polarizado)	27(394)
126	IN-A	BB-A	Pirrolidina	[4-(5-fluor-3-metil-1H-indol- 2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il- ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	42 (420)
132	IN-A	BB-A	Pirrolidina	[4-(5-fluor-3-metil-1H-indol- 2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il- ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	38 (420)
134	IN-A	BB-B	Azetidina	[4-(Azetidín-1-il)-4-(5-fluor- 3-metil-1H-indol-2-il)-1-(3-	55 (406)

				fluorfenil)-ciclohexil]- dimetil-amina (diastereómero polarizado)	
135	IN-A	BB-B	Azetidina	[4-(Azetidin-1-il)-4-(5-fluor- 3-metil-1H-indol-2-il)-1-(3- fluorfenil)-ciclohexil]- dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	28 (406)
136	IN-A	BB-A	Morfolina	[4-(5-fluor-3-metil-1H-indol- 2-il)-4-morfolin-4-il-1-fenil- ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	30 (436)
140	IN-A	BB-A	Morfolina	[4-(5-fluor-3-metil-1H-indol- 2-il)-4-morfolin-4-il-1-fenil- ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	15 (436)
137	IN-A	BB-A	Metilamina	[4-(5-fluor-3-metil-1H-indol- 2-il)-4-metilamino-1-fenil- ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	11 (380)
138	IN-A	BB-A	Metilamina	[4-(5-fluor-3-metil-1H-indol- 2-il)-4-metilamino-1-fenil- ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	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 polarizado)	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 polarizado)	46(368)
159	IN-A	BB-B	Ciclohexilmetilamina	[4-(ciclohexil-metilamino)- 1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil- 1H-indol-2-il)-ciclohexil]- dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	43 (462)

				polarizado)	
160	IN-A	BB-B	Ciclopentilamina	[4-(ciclopentilamino)-1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	36 (434)
161	IN-A	BB-B	Anilina	[4-Anilino-1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amina	28 (381; M+1-NMe ₂ -Me)
162	IN-A	BB-B	4-Aminopiridina	[1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-(piridin-4-ilamino)-ciclohexil]-dimetil-amina	5 (443)

* para la última etapa.

Conforme a una norma como la descrita en el ejemplo 86, se obtuvieron los compuestos que se mencionan a continuación, con la excepción de que se usaron las aminas y los eductos que aparecen en la Tabla 1-6 y en el caso de aminas con mayor ebullición, no se trabajó con medio de solución.

Tabla 1-6:

Ejemplo N°	Educto	Amina	Producto	Cy (%) / MS (m/z)
129	Ejemplo 91	Piperidina	dimetil-[4-[metil-(4-metilamino-6-piperidin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amina (diastereómero polarizado)	89 (500)
141	Ejemplo 87	Anilina	[4-[(4-Anilino-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero no polarizado)	38 (508)
142	Ejemplo 91	N-isopropilmetilamina	[4-[[4-(isopropil-metil-amino)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	44 (488)
143	Ejemplo	Anilina	[4-[(4-Anilino-6-metilamino-	84

	91		[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	(508)
144	Ejemplo 91	Benciloamina	[4-[[4-(benciloamino)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	90 (522)
145	Ejemplo 91	Butilamina	[4-[[4-(butilamino)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	86(488)

Ejemplo 100:

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

Una solución del compuesto del título del ejemplo 9 (616 mg, 2,0 mmol) y 4-metoxifenilcianato (895 mg, 6,0 mmol) en acetona absoluta (20 mL) se agitó por 3 d a temperatura ambiente. A continuación, el medio de la solución se extrajo al vacío y el remanente resultante se purificó a través de cromatografía de columna flash con éster acético/ MeOH (20:1).

Rendimiento: 1,16 g (92 %)

¹H-NMR (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:

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

Una solución del compuesto del título del ejemplo 8 (154 mg, 0.5 mmol) y 4-metoxifenilcianato (224 mg, 1.5 mmol) en acetona absoluta (10 mL) se agitó por 3 d a temperatura ambiente. A continuación, el medio de la solución se extrajo al vacío y el remanente resultante se purificó a través de cromatografía de columna flash con éster acético/ ciclohexano (1:1).

Rendimiento: 226 mg (72 %)

¹H-NMR (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).

Conforme a una norma como la descrita en el ejemplo 24, se obtuvieron los compuestos que se mencionan a continuación, con la excepción de que se usaron los reactivos de acilación o sulfonización que aparecen en la Tabla 1-7.

Tabla 1-7:

Ejem plo Nº	Amina	Reactivo	Producto	Cy (%) / MS (m/z)
25	Ejemplo 8	Acetilcloruro	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil- ciclohexil)-N-metil-acetamida (diastereómero no polarizado)	68 (351)
26	Ejemplo 9	Metansulfonilcloruro	Amida de ácido N-(4- dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)- N-metil-metansulfónico (diastereómero polarizado)	36(38 7)
27	Ejemplo 9	Cloruro de ácido de canela	(E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenil- ciclohexil)-N-metil-3-fenil- acrilamida (diastereómero polarizado)	90(43 9)
28	Ejemplo 9	Acetilcloruro	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil- ciclohexil)-N-metil-acetamida (diastereómero polarizado)	65 (351)
29	Ejemplo 8	Benciloisocianato	3-bencilo-1-(4-dimetilamino-1,4- difenil-ciclohexil)-1-metil-úrea (diastereómero no polarizado)	79 (442)
30	Ejemplo 9	Benciloisocianato	3-bencilo-1-(4-dimetilamino-1,4- difenil-ciclohexil)-1-metil-úrea (diastereómero polarizado)	88 (442)
31	Ejemplo 8	Etilisocianato	1-(4-dimetilamino-1,4-difenil- ciclohexil)-3-etil-1-metil-úrea (diastereómero no polarizado)	60 (380)
32	Ejemplo 9	Etilisocianato	1-(4-dimetilamino-1,4-difenil- ciclohexil)-3-etil-1-metil-úrea (diastereómero polarizado)	100 (380)
43	Ejemplo 42, Etapa 4 (no polarizad o)	Cloruro de ácido de canela	(E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3- fluorfenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]- 3-fenil-acrilamida (diastereómero no polarizado)	96(39 5)
44	Ejemplo 42, Etapa 4 (no	Cloruro (E)-2- feniletenesulfonil	Amida de ácido (E)-N-[[4- dimetilamino-4-(3-fluorfenil)-1- metil-ciclohexil]-metil]-2-fenil-	68(43 1)

	polarizado)		ethensulfónico (diastereómero no polarizado)	
45	Ejemplo 42, Etapa 4 (polarizado)	Cloruro de (E)-2-feniletensulfonilo	Amida de ácido (E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorfenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-2-feniletensulfónico (diastereómero polarizado)	66(431)
52	Ejemplo 9	Difenilacetilcloruro	N-[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N-metil-2,2-difenil-acetamida (diastereómero polarizado)	23 (337)
57	Ejemplo 8	Metansulfonilcloruro	Amida de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-metansulfónico (diastereómero no polarizado)	15 (387)
64	Ejemplo 60	Cloruro de ácido de canela	(E)-N-[4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero no polarizado)	75 (445)
65	Ejemplo 61	Cloruro de ácido de canela	(E)-N-[4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero polarizado)	63 (445)
81	Ejemplo 82	Cloruro de ácido de canela	€-N-[4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereómero polarizado)	17 (492)
88	Ejemplo 8	Clorhidrato de ácido clorhídrico de nicotina	Amida de ácido N-[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N-metil-piridin-3-carboxílico (diastereómero no polarizado)	58 (414)
92	Ejemplo 9	Clorhidrato de ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	Amida de ácido N-[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N,1-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (diastereómero polarizado)	93 (417)
98	Ejemplo 8	Cloruro de 3-Trifluormetil-benzoil	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-(trifluormetil)-benzamida (diastereómero no polarizado)	43 (481)
99	Ejemplo 9	Cloruro de 3-(Trifluormetil)benzoil	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-(trifluormetil)-	67 (481)

			benzamida (diastereómero polarizado)	
104	Ejemplo 8	Clorhidrato de ácido 4-metoxi-fenil-carboxílico	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-4-metoxi-N-metil-benzamida (diastereómero no polarizado)	59 (443)
105	Ejemplo 9	Clorhidrato de ácido 4-metoxi-fenil-carboxílico	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-4-metoxi-N-metil-benzamida (diastereómero polarizado)	90 (443)
116	Ejemplo 8	Cloruro de 3-fluorbenzoil	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-fluor-N-metil-benzamida (diastereómero no polarizado)	49 (431)
117	Ejemplo 9	Cloruro de 3-fluorbenzoil	N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-fluor-N-metil-benzamida (diastereómero polarizado)	84 (431)
165	Ejemplo 9	Clorhidrato de ácido Ciclohexancarboxílico	Amida de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-ciclohexancarboxílico (diastereómero polarizado)	50 (419)
166	Ejemplo 9	Clorhidrato de ácido tetrahydro-piran-4-carboxílico	Amida de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-tetrahydro-piran-4-carboxílico (diastereómero polarizado)	30 (421)
169	Ejemplo 9	Clorhidrato de ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico	Amida de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N,1-dimetil-piperidin-4-carboxílico (diastereómero polarizado)	79 (434)

Conforme a una norma como la descrita en el ejemplo 48, se obtuvieron los compuestos que se mencionan a continuación, con la excepción de que se usaron las amidas que aparecen en la

5 Tabla 1-8.

Tabla 1-8:

BB-1:

N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-nicotinamida

Una solución del compuesto del título a partir del ejemplo 9 (308 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (334 µl, 2,4 mmol) en THF absoluto (15 mL) se mezcló con clorhidrato de ácido nicotínico (214 mg, 1,2 mmol) y se agitó por 3 d a temperatura ambiente. A continuación, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente resultante en éster acético se disolvió, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó a través de cromatografía de columna flash con éster acético/MeOH 1:1.

Rendimiento: 300 mg (73 %), sustancia sólida porosa

¹H-NMR (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).

Ejemplo Nº	Amida	Producto	Cy (%) / MS (m/z)
85	BB-1	dimetil-[4-[metil-(piridin-3-il-metil)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amina (diastereómero polarizado)	37 (400)
89	Ejemplo 89	dimetil-[4-[metil-(piridin-3-il-metil)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amina (diastereómero no polarizado)	73 (400)
101	Ejemplo 92	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil]-amina (diastereómero polarizado)	71 (403)
102	Ejemplo 93	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil]-amina (diastereómero no polarizado)	67 (403)
106	Ejemplo 105	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-[(4-metoxifenil)-metil]-metil-amina (diastereómero polarizado)	85 (429)
107	Ejemplo 104	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-[(4-metoxifenil)-metil]-metil-amina (diastereómero no polarizado)	77 (429)
114	Ejemplo 99	(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[[3-	81 (467)

		(trifluormetil)fenil]-metil]-amina (diastereómero polarizado)	
115	Ejemplo 98	(4-dimetilamino-1,4-difenil- ciclohexil)-metil-[[3- (trifluormetil)fenil]-metil]-amina (diastereómero no polarizado)	42 (467)
118	Ejemplo 116	(4-dimetilamino-1,4-difenil- ciclohexil)-[(3-fluorfenil)-metil]- metil-amina (diastereómero no polarizado)	98 (417)
119	Ejemplo 117	(4-dimetilamino-1,4-difenil- ciclohexil)-[(3-fluorfenil)-metil]- metil-amina (diastereómero polarizado)	99 (417)
167	Ejemplo 165	ciclohexil-metil-(4- dimetilamino-1,4-difenil- ciclohexil)-metil-amina (diastereómero polarizado)	84 (405)
168	Ejemplo 166	(4-dimetilamino-1,4-difenil- ciclohexil)-metil-(tetrahidro- piran-4-il-metil)-amina (diastereómero polarizado)	44 (407)
170	Ejemplo 169	(4-dimetilamino-1,4-difenil- ciclohexil)-metil-[(1-metil- piperidin-4-il)-metil]-amina (diastereómero polarizado)	93 (420)

Ejemplo 120:

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

5

Etapas 1:

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

- 10
- El compuesto del título a partir del ejemplo 9 (463 mg, 1,50 mmol) se colocó en DMF absoluto (10 mL) y se mezcló con carbonato de potasio (347 mg, 1,65 mmol) y metiléster de ácido bromacético (157 µL, 1,65 mmol). La preparación se agitó por 3 d a temperatura ambiente y a continuación, se concentró al vacío hasta su sequedad. El remanente se dejó reposar en diclorometano (50 mL) y se lavó con agua (2 x 50 mL) y solución saturada de NaCl (50 mL), a

continuación, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con éster acético/ metanol (9:1).

Rendimiento: 338 mg (59 %)

¹H-NMR (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).

Etapa 2:

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

El compuesto del título a partir de la etapa 1 (322 mg, 0,85 mmol) se mezcló en THF absoluto (15 mL) disuelto, con LiAlH₄ (64 mg, 1,69 mmol) bajo argón y se sometió a reflujo por 3 h. A continuación, la preparación se dejó enfriar a temperatura ambiente, se mezcló bajo refrigeración con THF (10 mL) y H₂O (5 mL) y se volvió a agitar por 30 minutos. La preparación se filtró sobre una sintetización con microsilíce y posteriormente, el microsilíce se lavó con diclorometano (50 mL). El filtrado unido se concentró al vacío. El producto crudo 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 remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con éster acético/ metanol (1:1).

Rendimiento: 213 mg (71 %)

¹H-NMR (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).

Ejemplo 122:

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

El compuesto del título a partir del ejemplo 66 (293 mg, 0,8 mmol) se disolvió en DMF absoluto (10 mL) y se mezcló con hidrato *N*-hidroxibenzotriazol (135 mg, 0,88 mmol) y TEA (1,11 mL, 8,0 mmol). Luego de 30 minutos se agregó clorhidrato *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etil-carbodiimida (460 mg, 2,4 mmol) y metilamina (440 µL, 0,88 mmol, 2M de solución en THF) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se filtró y se concentró al vacío. A través de cromatografía de columna flash del remanente con éster acético/MeOH (4:1→1:1) se obtuvo una sal del producto, el cual se liberó con 1N de NaOH, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄ y se liberó al vacío del medio de la solución.

Rendimiento: 182 mg (60 %)

¹H-NMR (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).

Conforme a una norma como la descrita en el ejemplo 122, se obtuvieron los compuestos que se mencionan a continuación, con la excepción de que se usaron los ácidos y aminos que aparecen en la Tabla 1-9.

5 Tabla 1-9:

Ejemplo N°	Educto	Amina	Producto	Cy (%) / MS (m/z)
121	Ejemplo 66	Dimetilamina	2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N,N-dimetil-acetamida (diastereómero polarizado)	17 (394)
123	Ejemplo 67	Dimetilamina	2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N,N-dimetil-acetamida (diastereómero no polarizado)	55 (380)
124	Ejemplo 67	Metilamina	2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N-metil-acetamida (diastereómero no polarizado)	55 (394)

Ejemplo 127:

10 2-[[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-amino]-etanol (diastereómero no polarizado)

Etapa 1:

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

15 El compuesto del título a partir del ejemplo 8 (463 mg, 1.50 mmol) se colocó en DMF absoluto (10 mL) y se mezcló con carbonato de potasio (347 mg, 1,65 mmol) y metiléster de ácido bromacético (157 µL, 1,65 mmol). La preparación se agitó durante 3 d a temperatura ambiente y a continuación, se concentró al vacío hasta su sequedad. El remanente se dejó reposar en diclorometano (50 mL) y se lavó con agua (2 x 50 mL) y solución saturada de NaCl (50 mL), a

20 continuación, la fase orgánica se secó sobre Na2SO4 y se concentró al vacío. El remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con éster acético/metanol (9:1).

Rendimiento: 234 mg (41 %)

¹H-NMR (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

25 (3 H, s); 7,26 (2 H, m); 7,38 (8 H, m).

Etapa 2:

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

El compuesto del título a partir de la etapa 1 (228 mg, 0,60 mmol) se disolvió en THF absoluto (10 mL), se mezcló con LiAlH_4 (45 mg, 1,20 mmol) bajo argón y se sometió a reflujo durante 3 h. A continuación, la preparación se dejó enfriar a temperatura ambiente, se mezcló bajo refrigeración con THF (10 mL) y H_2O (5 mL) y se volvió a agitar por 30 minutos. La preparación se filtró sobre una sintetización con microsilíce y se volvió a lavar el microsilíce con diclorometano (50 mL). Los filtrados unidos se concentraron al vacío. El producto crudo se mezcló con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL), a continuación, la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con éster acético/metanol (9:1→4:1).

Rendimiento: 174 mg (82 %)

Punto de fusión: 144–149 °C

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

Ejemplo 128:

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

Etapas 1:

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

Cloruro de cianuro (86 mg, 0,49 mmol) se colocó en THF absoluto (3 mL), se mezcló con una solución del compuesto del título a partir del ejemplo 8 (150 mg, 0,49 mmol) en THF absoluto (6 mL) y *N*-etildiisopropilamina (80 μL , 0,49 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío, el remanente se dejó reposar en éster acético (20 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (2 x 10 mL) y solución saturada de NaCl (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía de columna flash con éster acético/ MeOH (20:1).

Rendimiento: 67 mg (30 %)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 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

Etapas 2:

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

El compuesto del título a partir de la etapa 1 (57 mg, 0,12 mmol) se disolvió en 2M de solución de dimetilamina en THF (2,0 mL, 4 mmol) y se agitó en el microondas durante 2 h a 120 °C. La solución de la reacción se concentró al vacío, el remanente resultante se dejó reposar en éster acético (10 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 5 mL) y solución saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía de columna flash con éster acético/MeOH (20:1).

Punto de fusión: 195–197 °C

Rendimiento: 45 mg (76 %)

¹H-NMR (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).

Ejemplo 130:

4-[[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-amino]-butan-1-ol (diastereómero polarizado)

Etapa 1:

Éster tert-butilico de ácido N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-ámbar

El compuesto del título a partir del ejemplo 131 (100 mg, 0,244 mmol) se colocó en diclorometano absoluto (5 mL), se mezcló con anhídrido de ácido trifluoracético (135 µL, 0,976 mmol) y se agitó por 10 minutos. A la preparación se agregó *tert*-butanol (2 mL) y se agitó por 30 minutos. A continuación, la preparación se mezcló con NaOH al 10% y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H₂O (1 x 10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

Rendimiento: 80 mg (70 %)

¹H-NMR (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).

Etapa 2:

4-[[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-amino]-butan-1-ol (diastereómero polarizado)

El compuesto del título a partir de la etapa 1 (836 mg, 1,8 mmol) se disolvió en THF absoluto (15 mL). Se agregó LiAlH₄ (136 mg, 3,6 mmol) bajo argón, se sometió a reflujo por 2 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. THF (2 mL) y H₂O (2 mL) se agregó bajo refrigeración a la preparación y se agitó por 30 minutos. La preparación se añadió sobre una sintetización con microsilíce, el microsilíce se lavó con diclorometano (50 mL), las fases orgánicas se unieron y se concentraron al vacío. El remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con cloroformo/ metanol (9:1).

Rendimiento: 405 mg (59 %)

¹H-NMR (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).

5 Ejemplo 131:

Ácido 3-[[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-carbamoyl]-propiónico (diastereómero polarizado)

10 Anhidro de ácido de ámbar amarillo (0,97 g, 9,27 mmol) se calentó a 130 °C y se fusionó. A continuación, el compuesto del título se añadió a partir del ejemplo 9 (1,00 g, 3,24 mmol) y se calentó nuevamente por 7 h a esta temperatura. La preparación se purificó por medio de cromatografía de columna flash con cloroformo/ metanol (9:1→4:1→ 1:1→1:2→metanol).

Rendimiento: 1,08 g (81 %)

15 ¹H-NMR (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:

20 [4-[[4-(4-metoxi-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)

Etapas 1:

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

Una solución del compuesto del título a partir del ejemplo 9 (462 mg, 1,5 mmol), 2,4-diclor-1,3,5-triazina (225 mg, 1,5 mmol) y diisopropiletilamina (248 µL, 1,5 mmol) en THF absoluto (10 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente resultante se disolvió en éster acético, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se purificó sobre Na₂SO₄ y a través de cromatografía de columna flash con éster acético/MeOH (9:1).

Rendimiento: 166 mg (26 %)

35 ¹H-NMR (CDCl₃): 1,97 (4 H, m); 2,06 (6 H, s); 2,47 (4 H, bs); 3,01 (2 H, ancho); 3,34 (3 H, s); 7,14 - 7,40 (10 H, m); 8,29 (1 H, s).

Etapas 2:

40 [4-[[4-(4-metoxi-fenoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)

El compuesto del título de la etapa 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) se agitó en dioxan absoluto (10 mL) a temperatura ambiente por 4 h. A continuación, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente resultante se disolvió en éster acético, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó a través de cromatografía de columna flash con éster acético/ MeOH (4:1).

Rendimiento: 126 mg (63 %), sustancia sólida porosa

¹H-NMR (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-[(bencilo-metil-amino)-metil]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina

Etapa 1:

Dimetiléster de ácido 4-Ciano-4-fenil-heptandicarboxílico

Feniloacetonitrilo (11,7 g, 100 mmol) y metilacrilato (47 mL, 500 mmol) se colocaron en *tert*-Butanol (60 mL) y se calentó hasta su ebullición. A continuación, se extrajo la fuente de calor. El triton B disuelto en *tert*-Butanol (23 mL) (hidróxido bencilotrimetilamonio, al 40% en metanol, 15,2 mL) se añadió en forma de gotas, primero, lentamente y después, más rápido. Luego del goteo, la preparación se calentó por 4 h hasta su ebullición. Durante la noche la mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Para la elaboración, se mezcló la preparación con toluol (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). Luego de secar con Na₂SO₄ el medio de la solución se destiló. La purificación se produjo a través de la destilación de un tubo esférico a una temperatura de alrededor de 235 °C. El producto se pudo aislar como una sustancia incolora y viscosa.

Rendimiento: 22,5 g (75 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,32 (8 H, m); 3,51 (6 H, s); 7,40 (5 H, m).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 22,47; 27,16; 39,28; 44,11; 113,82; 118,55; 120,83; 121,78; 129,10; 164,44.

Etapa 2:

Metiléster de ácido 5-Ciano-2-oxo-5-fenil-ciclohexancarboxílico

Dimetiléster de ácido 4-ciano-4-fenilheptandicarboxílico (19,8 g, 68 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran seco (480 mL). A continuación, se añadió en porciones *tert*-butilato potásico

(13,2 g, 120 mmol). Con esta adición, la mezcla de la reacción tomó un color naranja. A continuación, la preparación se sometió a reflujo. Durante la cocción, apareció una solución de color café. La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. Bajo refrigeración, 2,5 N de ácido acético (230 mL) se vertieron en forma de gotas lentamente a la mezcla de la reacción. A continuación, la preparación se mezcló con toluol (100 mL), se separó la fase orgánica y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (3 x 100 mL), H_2O (3 x 50 mL) y solución de NaCl (1 x 100 mL). Luego de secar con Na_2SO_4 el medio de la solución se destiló al vacío. Se generó una sustancia sólida amarillenta.

Rendimiento: 16,1 g (92 %)

10 Punto de fusión: 75–77 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2,23-2,74 (6 H, m); 3,74 (3 H, s); 7,35-7,60 (5 H, m); 12,08 (1 H, bs),

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

15 Etapa 3:

4-Oxo-1-fenil-ciclohexancarbonitrilo

20 Metiléster de ácido 5-ciano-2-oxo-5-fenilciclohexancarboxílico (16,1 g, 63 mmol) se disolvió en ácido de azufre al 10% (218 mL) y ácido acético concentrado (502 mL) y se agitó por 21 h a 100 °C.

Para la elaboración, la preparación se diluyó bajo refrigeración cuidadosamente con agua (400 mL), se extrajo con etilacetato (3 x 100 mL), la fase orgánica se lavó de manera abundante con agua (6 x 100 mL), solución saturada de NaHCO_3 (10 x 100 mL) y solución saturada de NaCl (1 x 100 mL). Luego de secar con Na_2SO_4 , el medio de la solución se destiló al vacío.

Rendimiento: 8,91 g (72 %)

Punto de fusión: 106–107 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 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),

30 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): 35,31; 38,10; 42,33; 121,73; 125,65; 128,19; 129,02; 139,17; 208,79.

Etapa 4:

8-fenilo-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitrilo

35

El compuesto del título a partir de la etapa 3 (8,91 g, 44,73 mmol) se dejó reposar en toluol (300 mL) y se mezcló con etilenglicol (6 mL, 106,8 mmol). Tras la adición de ácido p-toluolsulfónico (0,128 g, 0,745 mmol) la preparación se calentó por 3,5 h en el separador de humedad hasta su ebullición. El transcurso de la reacción se siguió a través de DC.

40 Luego de la refrigeración de la precipitación de la reacción, se extrajo la solución de toluol con agua (5 x 60 mL) y solución saturada de NaCl (3 x 40 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . Tras la

extracción del medio de solución al vacío, el cetal se transformó en una sustancia sólida amarilla.

Rendimiento: 11,6 g (100 %)

Punto de fusión: 108–110 °C

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,86 (4 H, m); 2,01-2,30 (4 H, m); 3,92 (4 H, s); 7,38-7,53 (5 H, m),
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 32,10; 34,07; 42,49; 63,86; 106,11; 122,14; 125,51; 128,16; 129,02;
 139,90.

Etapa 5:

10

Ácido 8-fenilo-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carboxílico

El compuesto del título a partir de la etapa 4 (10,9 g, 46,9 mmol) se disolvió en etilenglicol (92 mL), con NaOH (4,00 g, 100 mmol) y a continuación, se calentó bajo reflujo hasta su ebullición.

- 15 Luego de 20 h ya no se detectó el nitrilo. Para la elaboración, la preparación se mezcló con hielo (alrededor de 250 g), se extrajo con éter (90 mL) por un periodo prolongado y se acidificó lentamente a través de la adición de HCl con media concentración (118 mL). La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 70 mL), los extractos orgánicos unidos se lavaron con solución NH_4Cl saturada (2 x 70 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío hasta su sequedad. Por
 20 medio de la des cristalización del remanente resultante a partir de toluol, el ácido carboxílico deseado se obtuvo como una sustancia sólida cristalina.

Rendimiento: 7,42 g (59 %)

Punto de fusión: 134–139 °C

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 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);
 25 12,52 (1 H, bs).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 31,51; 32,05; 49,19; 63,65; 107,23; 125,70; 126,94; 128,39; 142,82;
 175,53.

Etapa 6:

30

Amida metilbencilo de ácido 8-fenilo-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carboxílico

El compuesto del título a partir de la etapa 5 (8,00 g, 30,48 mmol) se disolvió en diclorometano (240 mL) y se mezcló a 0 °C con 1,3-diisopropilcarbodiimida (4,44 g, 5,44 mL, 35,52 mmol) y
 35 hidrato 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (5,44 g, 35,5 mmol). La precipitación de la reacción se agitó durante 5 minutos bajo refrigeración y a continuación, se añadió *N*-bencilometilamina (3,87 g, 4,12 mL, 32,0 mmol). La mezcla de la reacción se agitó por 3 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, la preparación se concentró al vacío hasta su sequedad. El remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con ciclohexano/ etilacetato (1:1).

- 40 Rendimiento: 7,31 g (66 %)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1,61 (4 H, m); 1,68 (4 H, m); 2,35 (3 H, m); 3,85 (6 H, s); 7,28 (10 H, br, m).

Etapa 7:

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

5

El compuesto del título a partir de la etapa 6 (1,20 g, 3,28 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran absoluto (160 mL), se añadió LiAlH_4 (0,25 g, 6,59 mmol) bajo argón y se agitó durante 5 h bajo reflujo. A continuación, la preparación se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Bajo refrigeración, la preparación se hidrolizó con THF (20 mL) y H_2O (20 mL) y se volvió a agitar por 30 minutos. La preparación se filtró sobre una sintetización con microsílíce, se lavó con THF y diclorometano (50 mL) y se concentró al vacío. El remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash y ciclohexano/ etilacetato (1:1).

10

Rendimiento: 0,50 g (43 %)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,35 (2 H, m); 1,38 (2 H, m); 1,72 (5 H, m); 2,20 (2 H, d); 2,48 (2 H, m); 3,22 (2 H, s); 3,84 (4 H, m); 7,25 (8 H, m), 7,44 (2 H d).

15

Etapa 8:

4-[(bencilo-metil-amino)-metil]-4-fenil-ciclohexanon

20

El compuesto del título a partir de la etapa 7 (3,40 g, 9,67 mmol) se mezcló con ácido de azufre al 5% (300 mL) y se agitó por 48 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, la precipitación de la reacción se mezcló con éter (100 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 100 mL). A continuación, se ajustó el pH de la fase acuosa con 5N de NaOH y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío hasta su sequedad.

25

Rendimiento: 2,74 g (92 %)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,79 (3 H, s); 2,07 (2 H, m); 2,16 (5 H, m); 2,22 (1 H, m); 3,26 (2 H, s); 7,22 (6 H, m); 7,37 (2 H, t), 7,55 (2 H, d).

30

Etapa 9:

4-[(bencilo-metil-amino)-metil]-1-metilamino-4-fenil-ciclohexancarbonitrilo

35

A una solución enfriada a 0 °C de 4N ácido clorhídrico (2,33 mL) y metanol (1,40 mL) se agregó una solución acuosa de metilamino al 40% (5,40 mL, 42,7 mmol) y del compuesto del título a partir de la etapa 8 (2,74 g, 8,91 mmol), se disolvió en metanol (10 mL). A continuación, la mezcla de la reacción se mezcló con cianuro de potasio (1,40 g, 21,1 mmol) y se agitó durante 1 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, la mezcla se mezcló con agua (30 mL) y se extrajo con éter (3 x 50 mL). Las capas orgánicas unidas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío.

40

Rendimiento: 2,69 g (90 %)

¹H-NMR (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 (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).

5

Etapla 10:

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

10 Fenilolito (12,9 mL, 23,2 mmol, 1,8 M en dibutiléter) se mezcló bajo argón y se agregó en forma de gotas con el compuesto del título a partir de la etapa 9 (2,69 g, 7,74 mmol) en THF (15 mL) y la solución de la reacción se agitó por 1 h bajo reflujo. Bajo enfriamiento con baño helado, la precipitación de la se hidrolizó con solución saturada de NH₄Cl (27 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 50 mL). Las fases orgánicas unidas se
15 secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío hasta su sequedad. El remanente se separaron por medio de cromatotrón y diclorometano → diclorometano/metanol (9:1) → metanol. Se aislaron 1,20 g de cetona. El producto deseado se obtuvo como mezcla de diastereómero y se siguió transformando como tal.

Rendimiento: 0,360 g (12 %)

20 ¹H-NMR (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 (2 H, m); 7,25 (13 H, m); 7,54 (2 H, m).

Etapla 11:

25 [4-[(bencilo-metil-amino)-metil]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina

Una solución del compuesto del título a partir de la etapa 10 (mezcla de diastereómero) (0,350 g, 0,878 mmol) y formalina (1,23 mL, solución acuosa al 37 %) en acetonitrilo (15 mL) se mezcló en porciones con hidruro de sodio cianobórico (0,250 g, 3,86 mmol) y se agitó durante 45
30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se agregó ácido acético concentrado hasta su reacción neutra y se siguió agitando durante 45 minutos a temperatura ambiente. Para la elaboración, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente se dejó reposar en 2N de NaOH (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 remanente resultante se purificó por medio
35 de cromatotrón y con ciclohexano/ etilacetato 1:1. No se pudo realizar la división del diastereómero.

Rendimiento: 70 mg (19 %)

¹H-NMR (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).

40

Ejemplo 153:

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

El compuesto del título a partir del ejemplo 146, etapa 1 (100 mg, 0,236 mmol), benciloamina (55 µL, 0.5 mmol) y diisopropiletilamina (50 µL, 0,3 mmol), disuelto en THF absoluto (2.0 mL), se agitaron a 70 °C en un recipiente cerrado durante 5 h. A continuación, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente resultante se disolvió en diclorometano, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó a través de cromatografía de columna flash con éster acético/ MeOH (4:1→1:1). El producto generó más benciloamina, la cual se extrajo al vacío a 90 °C.

Rendimiento: 82 mg (70 %), aceite

¹H-NMR (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).

Conforme a una norma como la descrita en el ejemplo 153, se obtuvieron los compuestos que se mencionan a continuación, con la excepción de que se usaron las aminas especificadas y que aparecen en la Tabla 1-10.

Tabla 1-10:

Ejemplo N°	Amina	Producto	Cy (%) / MS (m/z)
154	Ciclohexilamina	dimetil-[4-[metil-(4-piperidin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amina (diastereómero polarizado)	71 (471)
155	n-butilamina	[4-[(4-butilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	68 (459)
156	Anilina	[4-[(4-Anilino-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	59 (479)
157	Isopropilmetilamina	[4-[[4-(isopropil-metil-amino)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)	75 (459)
158	t-butilamina	[4-[[4-(Tert-butilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-	64 (459)

129

		amina (diastereómero polarizado)	
--	--	----------------------------------	--

Ejemplo 163:

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

5

Etapas 1:

Metilamida butílica de ácido -fenilo-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carboxílico

- 10 El compuesto del título a partir del ejemplo 149, etapa 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) e hidrato 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (4,41 g, 28,8 mmol). La precipitación de la reacción se agitó por 5 minutos bajo refrigeración y a continuación, se añadió *N*-metilbutilamina (2,34 g, 3,08 mL, 26,0 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 2 d a temperatura ambiente. Para la
- 15 elaboración, la preparación se concentró al vacío hasta su sequedad. El remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash con ciclohexano/ etilacetato (2:1).

Rendimiento: 3,50 g (43 %)

¹H-NMR (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, br m),); 3,84 (4 H, s); 7,23 (3 H, m); 7,34 (2 H, m).

20

Etapas 2:

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

- 25 El compuesto del título a partir de la etapa 1 (3,50 g, 10,6 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran absoluto (400 mL), se agregó LiAlH₄ (0,66 g, 17,5 mmol) bajo argón y se agitó durante 5 h bajo reflujo. A continuación, la preparación se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Bajo refrigeración, la preparación se hidrolizó con THF (20 mL) y H₂O (20 mL) y se volvió a agitar durante 30 minutos. La preparación se filtró sobre una sintetización con
- 30 microsíllice, se lavó con THF y diclorometano (50 mL) y se concentró al vacío. El remanente se purificó por medio de cromatografía de columna flash y ciclohexano/ etilacetato (9:1→ 1:1).

Rendimiento: 2,50 g (76 %)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 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, br m); 7,19 (1 H, m); 7,33 (4 H, m).

35

Etapas 3:

4-[(butil-metil-amino)-metil]-4-fenil-ciclohexanon

130

El compuesto del título a partir de la etapa 2 (2,50 g, 7,8 mmol) se mezcló con ácido de azufre (300 mL) al 5% y se agitó por 48 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, la precipitación de la reacción se mezcló con éter (100 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 100 mL). A continuación, se ajustó el pH de la fase acuosa con 5N de NaOH y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío hasta su sequedad.

Rendimiento: 1,53 g (73 %)

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

Etapa 4:

4-[(butil-metil-amino)-metil]-1-metilamino-4-fenil-ciclohexancarbonitrilo

A una solución enfriada a 0 °C de 4N ácido clorhídrico (1,50 mL) y metanol (0,89 mL) se agregó una solución acuosa de metilamino al 40% (3,42 mL, 27 mmol) y el compuesto del título a partir de la etapa 3 (1,54 g, 5,60 mmol), disuelto en metanol (5 mL). A continuación, la mezcla de la reacción se mezcló con cianuro de potasio (0,901 g, 13,4 mmol) y se agitó por 3 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, la mezcla se mezcló con agua (50 mL) y se extrajo con éter (3 x 100 mL). Las capas orgánicas unidas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío.

Rendimiento: 1,76 g (100 %)

¹H-NMR (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).

Etapa 5:

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

Fenilolito (9,33 mL, 16,8 mmol, 1,8 M en dibutiléter) se colocó bajo argón, se mezcló en forma de gotas con el compuesto del título a partir de la etapa 4 (1,76 g, 5,61 mmol) en éter (15 mL) y la solución de la reacción se agitó durante 1 h a 50 °C. Bajo refrigeración de baño helado, la precipitación de la reacción se hidrolizó con solución saturada de NH₄Cl (100 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 50 mL). Las fases orgánicas unidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío hasta su sequedad. El remanente se separó por medio de cromatografía y diclorometano.

Rendimiento: 0,400 g (20 %), diastereómero no polarizado

¹H-NMR (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, br s); 7,19 (2 H, m); 7,34 (6 H, m); 7,47 (2 H, d).

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

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 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).

Etapa 6:

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

Una solución del compuesto del título a partir de la etapa 6 (diastereómero no polarizado) (0,400 g, 1,1 mmol) y formalina (1,54 mL, solución acuosa al 37%) en acetonitrilo (20 mL) se mezcló en porciones con hidruro de sodio cianobórico (0,313 g, 4,84 mmol) y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se agregó ácido acético concentrado hasta su reacción neutra y se volvió a agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente. Para la elaboración, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente se dejó reposar en 2N de NaOH (40 mL) y a continuación, se extrajo con éter (3 x 40 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío.

El remanente se purificó por medio de cromatografía y diclorometano $\rightarrow$ metanol.

Rendimiento: 220 mg (53 %)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 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).

Ejemplo 164:

[4-[(butil-metil-amino)-metil]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereómero polarizado)

Una solución del compuesto del título a partir del ejemplo 163, etapa 6 (diastereómero polarizado) (0,170 g, 0,47 mmol) y formalina (0,66 mL, solución acuosa al 37%) en acetonitrilo (8,2 mL) se mezcló en porciones con hidruro de sodio cianobórico (0,134 g, 2,07 mmol) y se agitó por 45 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió ácido acético concentrado hasta su reacción neutra y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Para la elaboración, el medio de la solución se extrajo al vacío, el remanente se dejó reposar en 2N de NaOH (40 mL) y a continuación, se extrajo con éter (3 x 40 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío.

El remanente se purificó por medio de cromatografía y diclorometano $\rightarrow$ metanol.

Rendimiento: 75 mg (41 %)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 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).

Análisis nefelométrico de solubilidad (solución reguladora de fosfato pH 7,4):

Este método analiza la solubilidad de una sustancia en concentraciones determinadas (1 μM , 3 μM , 10 μM , 30 μM y 100 μM) en una solución reguladora 10 mM de fosfato a un pH de 7,4.

Al inicio, se necesita una solución 10 mM de las sustancias en DMSO; se elaboran soluciones madres de nivel de concentración 100, según lo anteriormente mencionado, en DMSO; la concentración final de DMSO de la preparación de prueba es de un 1% (v/v). El experimento se realizó en base a varias determinaciones. Después de añadir las soluciones madres de DMSO a la solución reguladora, la preparación se incubó durante 2 h a 37°C, antes de determinar la absorción a 620 nm. Si la absorción de las muestras supera la de la solución reguladora/solución de DMSO pura, esto sirve como indicador de la formación de precipitado. El límite de solubilidad inferior („cota inferior“) es la concentración que se observa antes de la primera formación de precipitado (por ejemplo, 3 µM, cuando la formación de precipitado se detectó a 10 µM).

Análisis de la efectividad de los compuestos conforme a la invención

Medición de la unión con ORL1

Los compuestos se analizaron en una prueba de unión con el receptor con ³H-nociceptina/orfanina FQ con membranas de células recombinantes. Este sistema de prueba se realizó en conformidad con los métodos propuestos en Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824). La concentración de la ³H-nociceptina/orfanina FQ en estas pruebas alcanzó 0,5 nM. Las pruebas de unión se realizaron con 20 µg de proteína de membrana por 200 µl de preparación en 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl₂ y 1 mM EDTA. La unión con el receptor ORL1 se determinó empleando 1 mg de cuentas de WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), incubando la preparación durante una hora a temperatura ambiente y, a continuación, midiendo en un contador de cintilación Trilux (Wallac, Finlandia). En la Tabla 1 se entrega la afinidad como un valor nanomolar K_i en % de inhibición a c=1 µM.

Medición de la unión con µ

La afinidad con el receptor opioide µ humano se determinó en una preparación homogénea en placas de microvaloración. Además, se incubaron columnas de dilución con una preparación de membrana receptora (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 membrana receptora RB-HOM- de la Firma NEN, Zaventem, Bélgica), en presencia de 1 nmol/l de aglutinante radioactivo [³H]-naloxon (NET719, Firma NEN, Zaventem, Bélgica) y 1 mg de cuentas de WGA-SPA (cuentas SPA de aglutinina del germen de trigo de la Firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania) en un volumen total de 250 µl, durante 90 minutos a temperatura ambiente. Como solución reguladora de incubación se utilizó 50 mmol/l de tris-HCl, complementado con un 0,05% de peso de ázida de sodio y 0,06% de peso de albúmina de suero bovino. Para determinar la unión inespecífica, se agregó 25 µmol/l más de naloxon. Una vez transcurridos los 90 minutos de incubación, se centrifugaron las placas de microvaloración durante 20 minutos a 1000 g y se midió la radioactividad en un contador β (Microbeta-Trilux, Firma PerkinElmer

Wallac, Freiburg, Alemania). Se midió el porcentaje de expulsión de los aglutinantes radioactivos desde su unión con el receptor opioide μ humano, a una concentración de las sustancias de prueba de 1 $\mu\text{mol/l}$ y se indicó como % de inhibición de la unión. En parte, las concentraciones de inhibición IC_{50} se midieron a partir del porcentaje de expulsión, mediante diferentes concentraciones de los compuestos a analizar de la fórmula I, que producen un 50% de expulsión del aglutinante radioactivo. Al calcular mediante la relación Cheng-Prusoff, se obtuvieron los valores Ki - de las sustancias de prueba. En algunos casos no se calculó el valor Ki - y sólo se determinó la inhibición a una concentración de prueba de 1 μM .

Medición de la unión con Kappa

Se calculó en una preparación homogénea en placas de microvaloración. Además, se incubaron columnas de dilución de las distintas sustancias a analizar con una preparación de membrana receptora (7 μg de proteína por 250 μl de preparación de incubación) de células CHO-K1, que expresan el receptor opioide κ humano (preparación de membrana receptora RB-HOM- de la Firma NEN, Zaventem, Bélgica), en presencia de 1 nmol/l de aglutinante radioactivo [^3H]-CI-977 y 1 mg de cuentas de WGA-SPA (cuentas SPA de aglutinina del germen de trigo de la Firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemania) en un volumen total de 250 μl , durante 90 minutos a temperatura ambiente. Como solución reguladora de incubación se utilizó 50 mmol/l de tris-HCl, complementado con un 0,05% de peso de ázida de sodio y 0,06% de peso de albúmina de suero bovino. Para determinar la unión inespecífica, se agregó 100 $\mu\text{mol/l}$ más de naloxon. Una vez transcurridos los 90 minutos de incubación, se centrifugaron las placas de microvaloración durante 20 minutos a 500 revoluciones por minuto g y se midió la radioactividad en un contador β (Microbeta-Trilux, 1450 Firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se midió el porcentaje de expulsión de los aglutinantes radioactivos desde su unión con el receptor opioide κ humano, a una concentración de las sustancias de prueba de 1 $\mu\text{mol/l}$ y se indicó como % de inhibición de la unión. Las concentraciones de inhibición IC_{50} se pudieron medir a partir del porcentaje de expulsión, mediante diferentes concentraciones de los compuestos a analizar, que producen un 50% de expulsión del aglutinante radioactivo. Al calcular mediante la relación Cheng-Prusoff, se obtuvieron los valores Ki - de las sustancias de prueba.

Los resultados se resumen en la siguiente Tabla:

Ejempl o	% Inhibición (ORL1) [1 μM]	Ki (ORL1) Medio [μM]	% Inhibición (μ) [1 μM]	Ki (μ) Medio [μM]
1	26	no determinado	46	no determinado
2	9	no determinado	22	no determinado
3	81	no determinado	0	no determinado
4	33	0,94	38	no determinado
5	37	0,635	82	0,0705

6	51	0,18	83	0,049
7	34	0,99	48.	1,16
8	14	no determinado	30	no determinado
9	80	0,01775	49	0,64
10	18	no determinado	34	no determinado
11	87	0,006	59	0,6
12	53	0,365	86	0,0805
13	36	1,31	66	0,155
14	17	no determinado	67	no determinado
15	83	no determinado	98	no determinado
16	18	no determinado	65	no determinado
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	no determinado	92	no determinado
23	13	no determinado	15	no determinado
24	82	0,063	97	0,01425
25	60	0,19	91	0,0154
26	76	no determinado	69	no determinado
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	no determinado	0,41
36	30	no determinado	no determinado	no determinado
37	66	0,1025	no determinado	2,455
38	35	no determinado	29	no determinado
39	73	0,0535	93	0,555
40	84	0,0255	46	0,445
41	19	no determinado	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	no determinado	18	no determinado
54	36	no determinado	61	no determinado
56	22	no determinado	56	no determinado
57	43	no determinado	80	no determinado
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	no determinado	38	5,205
68	15	no determinado	43	no determinado
69	50	0,20667	40	0,65
70	28	no determinado	77	no determinado
71	38	0,36	55	1,19
72	58	0,115	40	1,695
73	45	0,165	84	0,027
74	67	0,057	52	0,66
75	24	2,955	34	0,67
76	55	0,295	83	0,18
77	98	0,00071	100	0,0004
78	39	0,73	67	0,385
79	96	no determinado	95	no determinado
80	91	no determinado	99	no determinado

81	82	no determinado	91	no determinado
82	53	no determinado	78	no determinado
83	47	no determinado	82	no determinado
84	72	no determinado	97	no determinado
85	99	0,00081	no determinado	0,115
86	35	no determinado	no determinado	no determinado
87	53	no determinado	no determinado	no determinado
88	54	no determinado	no determinado	no determinado
89	24	1,075	no determinado	0,325
90	44	0,525	no determinado	1,055
91	98	0,00535	no determinado	0,74
92	97	0,015	no determinado	0,00635
93	84	0,235	no determinado	0,045
94	68	no determinado	83	no determinado
95	32	no determinado	49	no determinado
96	64	0,108	62	0,235
97	18	no determinado	32	no determinado
98	91	no determinado	101	no determinado
99	97,5	0,00054	100	0,0012
100	85	0,21	97	2,4
101	93	0,00245	79	0,063
102	18	no determinado	37	3,73
103	25	no determinado	64	no determinado
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	no determinado	89	no determinado
109	60	no determinado	43	no determinado
110	38	0,62	78	0,155
111	27	1,055	60	0,42
112	47	no determinado	no determinado	no determinado
113	48	no determinado	no determinado	no determinado
114	91	0,01385	no determinado	0,13

115	24	1,165	no determinado	1,66667
116	85	0,021	no determinado	0,014
117	76	0,00013	no determinado	0,00035
118	52	no determinado	no determinado	no determinado
119	89	0,00143	no determinado	0,039
120	36	0,465	no determinado	2,9
121	70	0,23	no determinado	1,425
122	83	0,0074	no determinado	0,17667
123	65	no determinado	no determinado	2,595
124	23	no determinado	no determinado	0,735
125	35	2,05	no determinado	0,255
126	23	no determinado	no determinado	no determinado
127	18	no determinado	28	no determinado
128	15	0,93	46	0,255
129	67	no determinado	33	no determinado
130	88	0,018	62	0,415
131	37	no determinado	22	9,02
132	52	0,19	21	1,58
133	34	no determinado	37	

n.d.- no determinado

Estudio de las características farmacológicas de los ejemplos de compuestos

5

Modelo Chung: Dolor mononeuropático por ligadura de nervios

10 Animales: Las ratas Sprague Dawley machos (140-160g), de un criador comercial (Janvier, Genest St. Isle, Francia), se mantuvieron bajo un ritmo de 12:12 hr de luz-oscuridad. Los animales se mantuvieron con alimento y agua potable a voluntad. Entre la entrega de los animales y la operación se dejó transcurrir una pausa de una semana. Después de la operación, los animales se sometieron a múltiples pruebas durante un período de 4-5 semanas, en donde se cumplió un período de lavado de al menos una semana.

15

Descripción del modelo: Los nervios espinales izquierdos L5 y L6 se expusieron a narcosis de pentobarbital (Narcoren[®], 60 mg/kg i.p., Merial GmbH, Hallbergmoos, Alemania), y se separó una parte del músculo paravertebral y una parte del proceso espinal izquierdo de la vértebra lumbar L5. Los nervios espinales L5 y L6 se aislaron con mucho cuidado y se unieron mediante
20 una ligadura fija (seda negra NC, USP 5/0, métrica 1, Braun Melsungen AG, Melsungen,

5

15

20

25

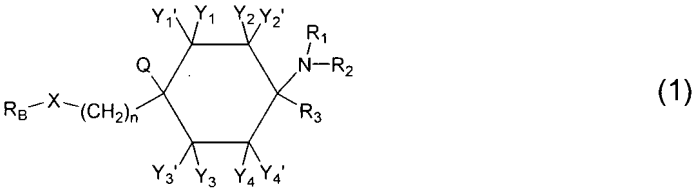
(E)

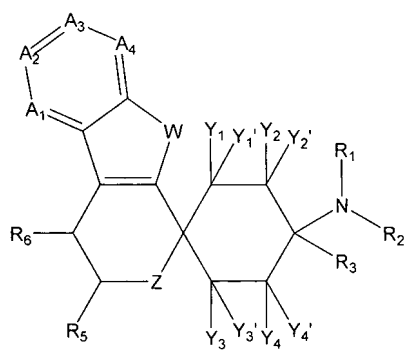
Ejemplo	W	Q	R ₃	K _i (μ)/ K _i (ORL1)	K _i (kappa)/ K _i (ORL1)	K _i (ORL1) Medio [μM]	K _i (μ) Medio [μM]	K _i (kappa) Medio [μM]
9				36	65	0,018	0,640	1,170
11				100	193	0,006	0,600	1,160
V-1:				0,7	0,8	2,92	1,89	2,24
13				0,1	2,9	1,310	0,155	3,745
V-2:				0,003	1,46	1,000	0,003	1,460

Según se observa en los datos comparativos anteriores, los compuestos conforme a la invención (W= -NHMe o -NMe₂), en comparación con las sustancias de similar estructura (W= OH) muestran una mayor selectividad que el receptor opioide Kappa (definido como 1/[K_{i(ORL1)/}

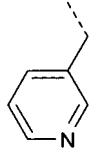
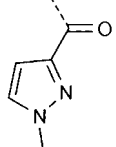
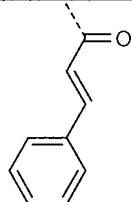
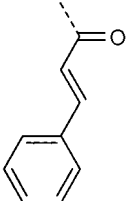
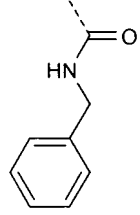
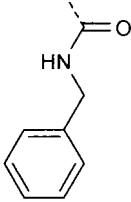
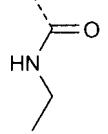
5 K_{i(kappa)}]). Además, en una relación favorable entre la afinidad de ORL1 y μ, los compuestos conforme a la invención poseen una afinidad equilibrada con el receptor opioide μ (definido como 1/[K_{i(ORL1)/}K_{i(μ)}]).

Los compuestos conforme a la invención del tipo 1, con n = 0, X = -NMe y Q = fenilo (por ejemplo, 27, 30, 31, 32, 49, 85 y 92), se comparan con los compuestos de tipo F (1) (V-3 hasta V-5), con Z = NMe o NCOR, R₅,R₆= H, W= NH, A₁₋₄= CH y R₁ hasta R₃, Y₁ hasta Y₄ y Y₁' hasta Y₄':





(F)

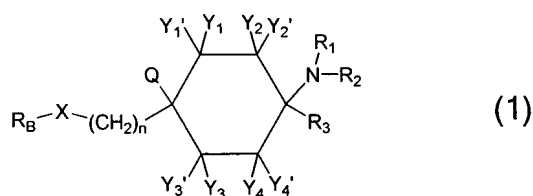
Ejemplo	R _B	Z	Diastereómero	Nefelometría (enlace inferior) μM
1	Me	suprimido	polarizado	100
49		suprimido	polarizado	100
85		suprimido	polarizado	100
V-3:	suprimido	Nme	polarizado	3
92		suprimido	polarizado	100
27		suprimido	polarizado	100
V-4:	suprimido		polarizado	12
30		suprimido	polarizado	100
V-5:	suprimido		no polarizado	12
31		suprimido	no polarizado	100

32		suprimido	polarizado	100
----	--	-----------	------------	-----

Según se puede apreciar de la comparación anterior, los compuestos conforme a la invención de los ejemplos 27, 30, 31, 32, 49, 85 y 92 presentan una mejor solubilidad en medios acuosos, en comparación con compuestos de estructura similar (V-3 hasta V-5), lo que debería ser favorable, en especial, en lo que se refiere a las características de reabsorción y/o la biodisponibilidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula general 1



donde

$Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ y Y_4' representan -H;

Q representa para $-R_0$, $-C(=O)-R_0$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$ o $-C(=NH)-R_0$;

R_0 respectivamente representa en forma independiente $-C_{1-8}$ -alifático, $-C_{3-12}$ -cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, $-C_{1-8}$ -alifático- $-C_{3-12}$ -cicloalifático, $-C_{1-8}$ -alifático-arilo, $-C_{1-8}$ -alifático-heteroarilo, $-C_{3-8}$ -cicloalifático- $-C_{1-8}$ -alifático, $-C_{3-8}$ -cicloalifático-arilo o $-C_{3-8}$ -cicloalifático-heteroarilo;

R_1 y R_2 independientemente representan $-C_{1-8}$ -alifático, no sustituido;

R_3 representa $-C_{1-8}$ -alifático, -arilo, -heteroarilo, o $-C_{1-8}$ -alifático- $-C_{3-12}$ -cicloalifático;

n representa 0;

X representa $-NR_A$;

R_A representa $-C_{1-8}$ -alifático, no sustituido;

R_B representa $-C_{1-8}$ -alifático, no sustituido;

a menos que específicamente se indique lo contrario

"alifático" respectivamente es un residuo de hidrocarburo alifático ramificado o no ramificado, saturado o mono o poli insaturado, no sustituido o mono o poli sustituido;

"cicloalifático" es un hidrocarbilo alicíclico, mono- o multicíclico, saturado o mono- o poliinsaturado, no sustituido o mono- o polisustituido, cuyo número de átomos del anillo del carbono se encuentra, está en el margen determinado (es decir, "cicloalifático C₃₋₈" presenta, anillos de carbono de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos);

en donde, en relación con "alifático" y "cicloalifático" se entiende para "mono- o polisustituido" como la sustitución simple o múltiple de uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo, la sustitución simple, doble, triple o completa mediante sustituyentes seleccionados en forma independiente entre sí del grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)-NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃ y -PO(OR₀)₂;

"arilo" representa, en forma independiente, un sistema de anillo carbocíclico con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en ese anillo, en donde, los residuos de arilo, dado el caso, pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y donde cada residuo de arilo puede ser no sustituido o mono- o polisustituido, en donde, los sustituyentes de arilo puede ser iguales o diferentes y pueden estar en cada posición del arilo deseada;

"heteroarilo" representa un residuo cíclico aromático de 5-, 6- ó 7 elementos, que contiene 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en donde, los heteroátomos, los mismos o diferentes, son nitrógeno, oxígeno o azufre, y el heterociclo puede estar no sustituido o mono- o polisustituido; en donde, en caso de la sustitución del heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar en cada posición del heteroarilo deseada; y en donde, el heterociclo puede también ser parte de un sistema bi- o policíclico;

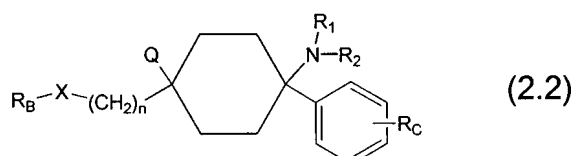
en donde, con respecto al "arilo" y "heteroarilo" se entiende para "mono- o polisustituido" como la sustitución simple o múltiple de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema de anillos mediante sustituyentes seleccionados a partir

del grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)-N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NH-C(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃ o -PO(OR₀)₂; en donde, dado el caso, los átomos de Nitrógeno presentes en el anillo pueden ser oxidados;

en la forma de un esteroisómero único o su mezcla, los compuestos libres y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

2. Compuesto según la Reivindicación 1, en donde con respecto a "arilo" y "heteroarilo", "mono- o polisustituido" se entiende la sustitución simple o múltiple de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por sustituyentes que se seleccionan del grupo formado por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-R₀, -C(=O)-N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)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.

3. Compuesto según la Reivindicación 2, de fórmula general (2.2)



donde

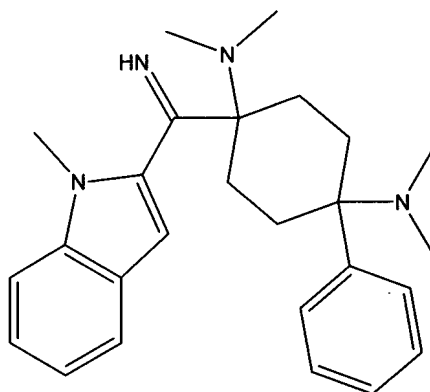
R_C representa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH o -OCH₃.

4. Compuesto según la Reivindicación 3, en donde
Q representa -C₁₋₈-alifático, -arilo, -C₁₋₈-alifático-arilo, -heteroarilo, -C(=O)-heteroarilo o -C(=NH)-heteroarilo; y

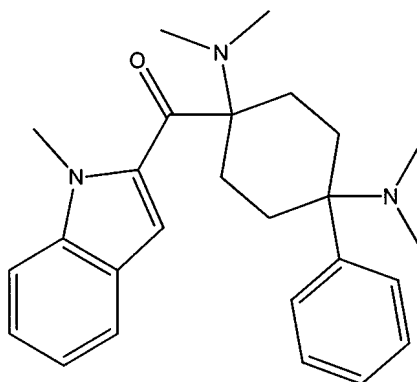
donde alifático, arilo y heteroarilo están respectivamente no sustituido o mono o poli sustituido.

5. Compuesto según la reivindicación 4, donde
Q representa -C₁₋₈-alquilo, -fenilo, -C₁₋₈-alquil-fenil, -indolil, -C(=O)-indolil o -C(=NH)-indolil.
6. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo formado por

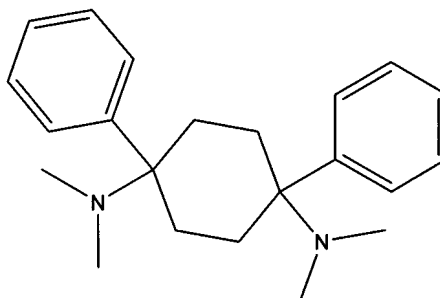
1-(imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-
N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-fenilciclo-
hexano-1,4-diamina



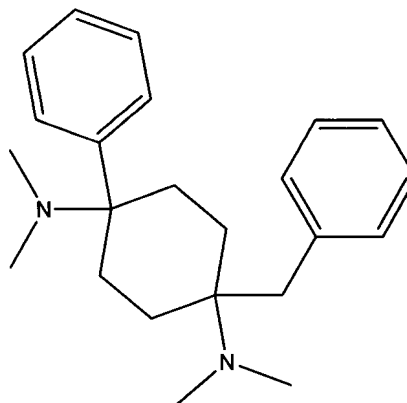
(1,4-bis-dimetilamino-4-
fenilciclohexil)-(1-metil-1H-indol-2-
il)metanona



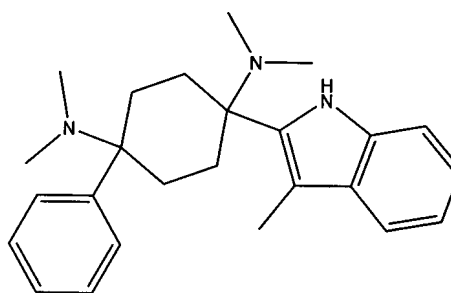
N1,N1,N4,N4-tetrametil-1,4-
difenilciclohexano-1,4-diamina



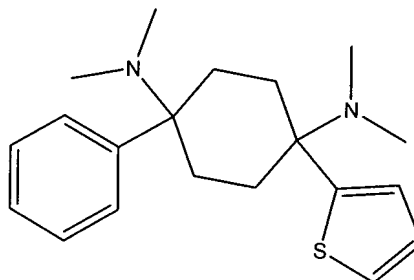
1-bencil-N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-
fenilciclohexano-1,4-diamina



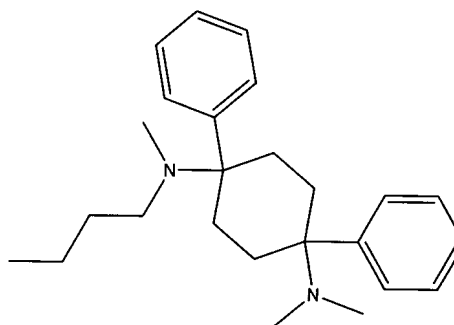
[4-dimetilamino-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetilamina



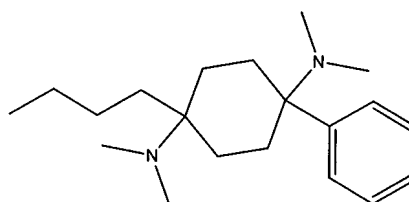
(4-dimetilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-dimetilamina



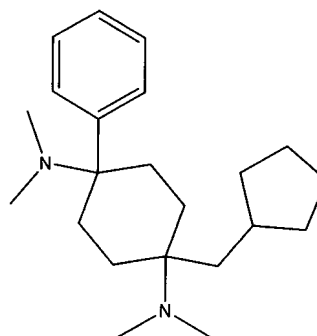
[4-(butil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetilamina



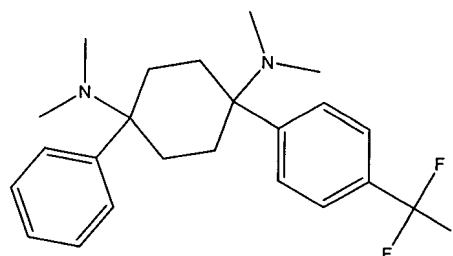
(4-i 4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil)-dimetilamina



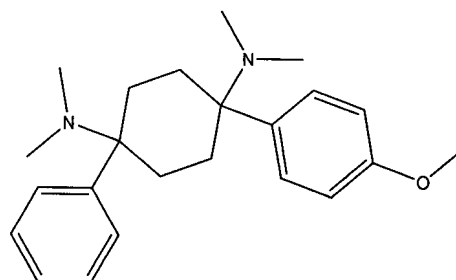
[4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetilamina



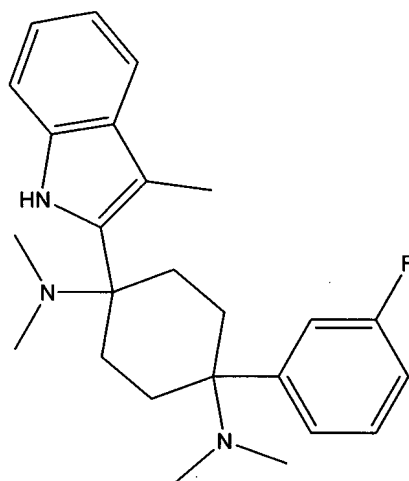
[4-dimetilamino-4-fenil-1-[4-(trifluorometil)-fenil]-ciclohexil]-dimetilamina



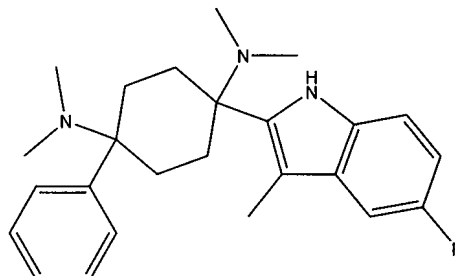
[4-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-ciclohexil]-dimetilamina



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



[4-dimetilamino-4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetilamina



y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

7. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo formado por
- 1-(imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-fenilciclohexano-1,4-diamina;
 - (1,4-bis-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-(1-metil-1H-indol-2-il)metanona;
 - N1,N1,N4,N4-tetrametil-1,4-difenilciclohexano-1,4-diamina;
 - 1-bencil-N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-fenilciclohexano-1,4-diamina;
 - [4-(dimetilamino)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero más polar);
 - [4-dimetilamino-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero menos polar);
 - [4-(dimetilamino)-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero más polar);
 - (4-dimetilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-dimetilamina (diastereómero menos polar);
 - [4-(butil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero menos polar);
 - [4-(butil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero más polar);
 - (4-butil-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil)-dimetilamina (diastereómero menos polar);

- (4-butil-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil)-dimetilamina (diastereómero más polar);
- [4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero menos polar);
- [4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero más polar);
- [4-(dimetilamino)-4-fenil-1-[4-(trifluorometil)-fenilo]-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero más polar);
- [4-dimetilamino-4-fenil-1-[4-(trifluorometil)-fenilo]-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero menos polar);
- [4-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero más polar);
- [4-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero menos polar);
- [4-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenilo)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero más polar);
- [4-dimetilamino-1-(3-fluorofenilo)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero menos polar);
- [4-(dimetilamino)-4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero más polar);
- [4-dimetilamino-4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetilamina (diastereómero menos polar);

y sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la forma de un único estereoisómero o una mezcla de ellos, los compuestos libres y/o sus sales fisiológicamente aceptables, y también aditivos adecuados y/o adyuvantes y/o sustancias activas adicionales.