

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basle, suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basle, suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: ACKERMANN, Jean; AEBI, Johannes; BLUM, Denise; CHUCHOLOWSKI, Alexander; DEHMLow, Henrietta; MAERKI, Hans-Peter; MORAND, Olivier; TRUSSARDI, Rene; VON DER MARK, Elisabeth; WALLBAUM, Sabine; WELLER, Thomas.

Dirección: Im Gloegglihof 16, CH-4125 Riehen; Wallstrasse 13, CH-4051 Basle; Rotbergerstrasse 9, CH-4054 Basle; 4978 Almondwood Way, San Diego, CA 92130; Ritterstrasse 85, 79639 Grenzach-Wyhlen; Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basle; 2, rue de Vignes, F-68220 Hegenheim; Salinenstrasse 2, CH-4127 Birsfelden; Neuweg 4, 79415 Bad Bellingen; Koenigsberger Strasse 51, 73760 Ostfildern; Hoelzlistrasse 32b, CH-4102 Binningen.

Nacionalidad o Domicilio: SUIZA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, ALEMANIA Y FRANCIA.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/09174

Fecha: Agosto 8, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/14267 A1

Fecha: Febrero 21, 2002

⑥

Título (54) "NUEVOS DERIVADOS DE AMINOCICLOHEXANO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 311/20 / A61K31/135

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP y EP

Agosto 16, 2000 y Junio 19, 2001

00117611.4 y 01113646.2

⑨

Comprobante de Pago No. 02-86,455 y 03-4,848

Fecha: Diciembre 24 de 2002 y Enero 23 de 2003



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radiación : 03012004 00000000 Folios: 377
 NIT : 800176009-2 Fecha (AMB): 2003-02-13 16:43:23
 Trámite : 011 PCT-PATENT 179 CASE MACT ALL PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RESIDO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,455
 FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORCA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	149,623,703.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	378,000.00

CON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RESIDO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

NIT : 800176089-2

Industria y Comercio

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 4,848
 FECHA : ENERO 23 DE 2003

Superindustria y Comercio
 Radicacion : 03012004 00000000 Folios: 377
 Fecha (A/T): 2003-02-13 16:43:23
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORENDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6382707	23/01/2003	668,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
	TOTAL :	22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

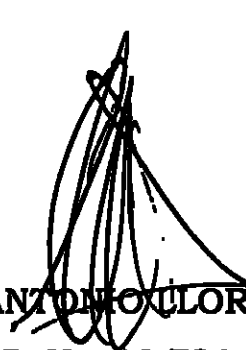
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
 COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
 SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANGELA MARIA RESTREPO** y/o **ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

5

TRADUCCION OFICIAL NO. 075-2001
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Legalizaciones de un poder otorgado por F. Hoffmann-La Roche AG., con Certificación Notarial. escritos simultáneamente en inglés y en español.

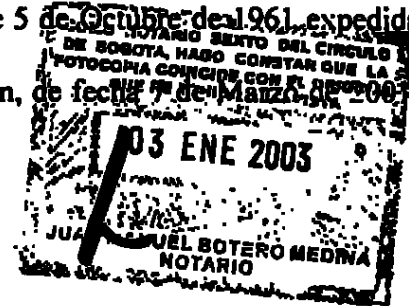
El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden. como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:

BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No. Prot. Nota. 50/2001

A continuación Apóstilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961, expedida en Alemán. en relación con la firma del señor Beat Burgin, de fecha 7 de Marzo de 2001, firmado por Heidi Fischer.



Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

Angela A. Pulecio
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor é l. e. e. J. J. J. J. J.
Resol. No. 0177 del 97 Ministerio de Justicia

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F. Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs. JOSE ANTONIO LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLORED A y/o JOSE LLORED A CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia. Dado y firmado por los Drs. H.F. Czekay y W. Spoden, el 28 de febrero 2001. Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B. Bûrgin, el 2 de marzo 2001.

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B. Bûrgin

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 7 de marzo 2001

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Stadt

8. bajo el No 2.129/ 3.585

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea) Heidi Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 24 de abril 2001.

LUZ ARRIAGA DE HENRÍQUEZ
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 544 Minjusticia

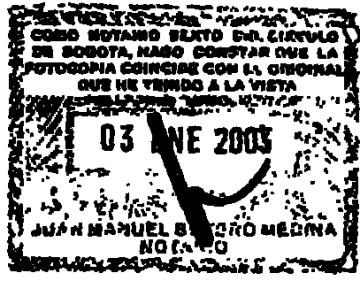
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

423808
Quirga
CITA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

BO DE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 APR 29 09:08

DETE DE LEGALIZACIONES
SANTIAGO DE BOGOTA D.C.



Los abajo firmados.

F.Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

The undersigned,

F.Hoffmann-La Roche AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland,

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistír, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

February 28, 2001

Dado y firmado

Dr. H.-F. Czekay
Assistant Manager

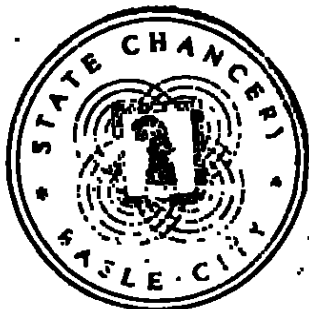
Dr. W. Spoden
Holder of
Procuration

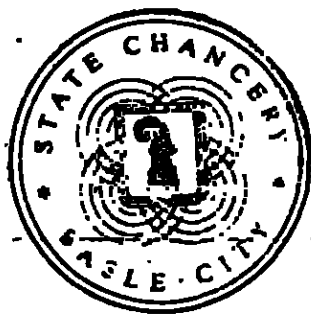
Given and signed this



WILL EXECUTE OTHER SIDE

[Handwritten signature]





VIC / Wpke
8

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. Ist unterschrieben von Lic. in

B. B. B. B.

3. in seiner Eigenschaft als cy. B. B.

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (des) Basle City

Bes. trägt

-7. März

5. in Basel (Bâle)

6. am

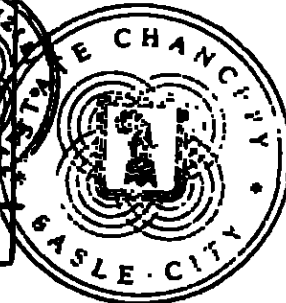
7. durch die Staat-kanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. 2725/3

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

Heidi Fischer





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royni
Technologies S.A.
Bogotá, D.C. - Colombia

9

Expediente No		No de Follo
03012084		9
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

no tiene Arte Final

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

United States of America
State of {ss
County of

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

United States of America
State of {ss
County of

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Ciudad Basilea {ss
Condado de

United States of America Switzerland
State of {ss

Hoy 2 de Marzo de 2001, compareció ante mí, Notario
Público, Dr. H. F. Czekay y Dr. W. Spoden, a quien conozco
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
es/son Asistentes de Gerencia de F.Hoffmann-La

March , 2001 .
Dr. H. F. Czekay and Dr. W. Spoden
are known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that they are the
Assistant Managers and Holder of F.Hoffmann-La

Roche AG la compañía nombrada en
el documento, que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de
Basilea, Suiza, y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha Compañía para conferir
este poder; que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Switzerland, United States
of America, domiciled at the City of Basel, Switzerland
County of , State of
United States of America, and legally constituted for a
period of tenure not yet expired; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de ,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos y veraces.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at Switzer-
land, City of Basle, under date of
15th day of June 1989, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.



Handwritten signature of Dr. H. F. Czekay

Not. Prot. Nr. 50/2001

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20739	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 01/09174	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 08/08/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 16/08/2000
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 2 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/09174

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07C311/20 C07C311/07 C07C271/24 C07C271/56 C07C275/26
C07C335/14 A61K31/135

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07C A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	US 6 034 275 A (AEBI JOHANNES Y COL) Marzo 7, 2000 (2000-03-07) compuestos Ie columna 10 compuesto 49 columna 23 columna 45, línea 48 - línea 49	1-40
Y	US 5 455 273 A (MAIER ROLAND Y COL) Octubre 3, 1995 (1995-10-03) compuestos A y B columna 13, línea 39 -columna 14, línea 36; reivindicaciones 1,2	1-40

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Enero 15 de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

22/01/2002

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL- 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Bedel, C

12-74

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/09174

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6034275 A	07-03-2000	AT 203009 T	15-07-2001
		BR 9605864 A	25-08-1998
		CA 2190699 A1	09-06-1997
		CN 1158844 A	10-09-1997
		DE 59607267 D1	16-08-2001
		DK 778264 T3	05-11-2001
		EP 0778264 A1	11-06-1997
		ES 2161321 T3	01-12-2001
		JP 9221458 A	26-08-1997
		TR 970476 A2	21-06-1997
US 5455273 A	03-10-1995	DE 4239151 A1	26-05-1994
		AU 665281 B2	21-12-1995
		AU 5182593 A	02-06-1994
		CA 2103381 A1	21-05-1994
		CN 1093082 A	05-10-1994
		CZ 9302485 A3	15-06-1994
		EP 0599203 A1	01-06-1994
		FI 935110 A	21-05-1994
		HU 65760 A2	28-07-1994
		JP 6211763 A	02-08-1994
		MX 9307232 A1	29-07-1994
		NO 934196 A	24-05-1994
		NZ 250230 A	27-02-1996
		PL 301101 A1	27-06-1994
		SK 123993 A3	07-09-1994
		ZA 9308647 A	19-05-1995

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference Case 20739	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 01/09174	International filing date (day/month/year) 08/08/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16/08/2000
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 2 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of making of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No
PCT/EP 01/09174

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C311/20 C07C311/07 C07C271/24 C07C271/56 C07C275/26
C07C335/14 A61K31/135

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6' 034 275 A (AEBI JOHANNES ET AL) 7 March 2000 (2000-03-07) compounds Ie column 10 compound 49 column 23 column 45, line 48 - line 49	1-40
Y	US 5 455 273 A (MAIER ROLAND ET AL) 3 October 1995 (1995-10-03) compounds A and B column 13, line 39 -column 14, line 36; claims 1,2	1-40



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 January 2002

Date of mailing of the international search report

22/01/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bedel, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No

PCT/EP 01/09174

46
15

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6034275	A	07-03-2000	AT 203009 T	15-07-2001
			BR 9605864 A	25-08-1998
			CA 2190699 A1	09-06-1997
			CN 1158844 A	10-09-1997
			DE 59607267 D1	16-08-2001
			DK 778264 T3	05-11-2001
			EP 0778264 A1	11-06-1997
			ES 2161321 T3	01-12-2001
			JP 9221458 A	26-08-1997
			TR 970476 A2	21-06-1997
US 5455273	A	03-10-1995	DE 4239151 A1	26-05-1994
			AU 665281 B2	21-12-1995
			AU 5182593 A	02-06-1994
			CA 2103381 A1	21-05-1994
			CN 1093082 A	05-10-1994
			CZ 9302485 A3	15-06-1994
			EP 0599203 A1	01-06-1994
			FI 935110 A	21-05-1994
			HU 65760 A2	28-07-1994
			JP 6211763 A	02-08-1994
			MX 9307232 A1	29-07-1994
			NO 934196 A	24-05-1994
			NZ 250230 A	27-02-1996
			PL 301101 A1	27-06-1994
			SK 123993 A3	07-09-1994
			ZA 9308647 A	19-05-1995

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Febrero 21 de 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/14267 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 311/20, 311/07, 271/24, 271/56, 275/26, 335/14, A61K 31/135,

(74) Agentes: WITTE, Hubert; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/09174

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: Agosto 8 de 2001 (08.08.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

00117611.4 Agosto 16 de 2000 (16.08.2000) EP
01113646.2 Junio 19 de 2001 (19.06.2001) EP

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

(71) Solicitante: F. HOFFMANN- LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refírase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores: ACKERMANN, Jean; Im Gloegglihof 16, CH-4125 Riehen (CH). AEBI, Johannes; Wallstrasse 13, CH-4051 Basle (CH). BLUM, Denise; Rotbergerstrasse 9, CH-4054 Basle (CH). CHUCHOLOWSKI, Alexander; 4978 Almondwood Way, San Diego, CA 92130 (US). DEHMLOW, Hannelotte; Ritterstrasse 85, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). MAERKI, Hans-Peter; Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basle (CH). MORAND, Olivier; 2, rue de Vignes, F-68220 Hegenheim (FR). TRUSSARDI, Rene; Salinenstrasse 2, CH-4127 Birsfelden (CH). VON DER MARK, Elisabeth; Neuweg 4, 79415 Bad Bellingen (DE). WALLBAUM, Sabine; Königsberger Strasse 51, 73760 Ostfildern (DE). WELLER, Thomas; Hochzlistrasse 32b, CH-4102 Birmingen (CH).

(54) Título: "NUEVOS DERIVADOS DE AMINOCICLOHEXANO"

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde U, V, W, A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, m y n son como se definen en la descripción y reivindicaciones y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con 2,3-oxidoescualeno-lanosterol ciclase tales como hipercolesterolemia, hiperlipemia, arteriosclerosis, enfermedades vasculares, micosis, cálculos biliares, tumores y/o trastornos hiperproliferativos, y tratamiento y/o profilaxis del deterioro de la tolerancia de la glucosa y diabetes.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 February 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/14267 A1

(51) International Patent Classification: C07C 311/20.
311/07, 271/24, 271/56, 275/26, 335/14, A61K 31/135'

73760 Ostfildern (DE). WELLER, Thomas; Holzli-
strasse 32b, CH-4102 Binningen (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP01/09174

(74) Agent: WITTE, Hubert; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basle (CH).

(22) International Filing Date: 8 August 2001 (08.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
00117611.4 16 August 2000 (16.08.2000) EP
01113646.2 19 June 2001 (19.06.2001) EP

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(72) Inventors: ACKERMANN, Jean; Im Gloegglihof 16,
CH-4125 Riehen (CH). AEBI, Johannes; Wallstrasse 13,
CH-4051 Basle (CH). BLUM, Denise; Rotbergerstrasse 9,
CH-4054 Basle (CH). CHUCHOLOWSKI, Alexander;
4978 Almondwood Way, San Diego, CA 92130 (US).
DEHMLow, Henrietta; Rinerstrasse 85, 79639 Gren-
zach-Wyhlen (DE). MAERKI, Hans-Peter; Seltisberger-
strasse 75, CH-4059 Basle (CH). MORAND, Olivier; 2,
rue de Vignes, F-68220 Hegenheim (FR). TRUSSARDI,
Rene; Salinenstrasse 2, CH-4127 Birsfelden (CH). VON
DER MARK, Elisabeth; Neuweg 4, 79415 Bad Bellingen
(DE). WALLBAUM, Sabine; Koenigsberger Strasse 51,

(54) Title: NOVEL AMINOCYCLOHEXANE DERIVATIVES

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) wherein U, V, W, A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, m and n are
as defined in the description and claims and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof.
The compounds are useful for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with 2,3-oxidosqualene-lanosterol
cyclase such as hypercholesterolemia, hyperlipemia, arteriosclerosis, vascular diseases, mycoses, gallstones, tumors and/or hyper-
proliferative disorders, and treatment and/or prophylaxis of impaired glucose tolerance and diabetes.

WO 02/14267 A1

18

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20739	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP01/09174	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 08/08/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16/08/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07C311/20		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 14/02/2002	Fecha de terminación de este reporte 14.10.2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 eprnu d Fax: +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado Bedel, C Teléfono No. +49 89 2399 2506

Forma PCT/IPEA/409 (carátula) (Enero 1994)

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. **PCT/EP01/09174**

I. Bases del Reporte

Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-211 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-41 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establishment de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ las reivindicaciones Nos. 36.

Porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación Nos. 36 se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
Ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-41
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	1-41
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-35, 37-41

22
21

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. **PCT/EP01/09174**

No: **Reivindicaciones**

2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

22

La reivindicación 36 se refiere a la materia objeto considerada por esta Autoridad a ser protegida por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no será formulada opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Para el análisis de la presente reivindicación 36 sobre la cuestión si es industrialmente aplicable, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede también ser dependiente sobre la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones para el primer uso de un compuesto conocido en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

D1: US-A-6 034 275 (AEBI JOHANNES ET AL) 7 de Marzo 2000 (2000-03-07)

D2: US-A-5 455 273 (MAIER ROLAND ET AL) 3 de Octubre 1995 (1995-10-03)

1. Novedad

Ninguno de los documentos arriba mencionados revela los compuestos de fórmula (I) como se definen en la reivindicación 1.

2. Nivel inventivo

La técnica anterior más cercana D1 revela el uso de compuestos de fórmula Ie (ver col 10 y particularmente el uso de alil-[6-[1-(4-bromo-fenilsulfonil)-piperidin-4-iloxi]hexil]-metil-amino como inhibidor OSC (ver compuesto 49 en la col. 23 y 45).

Este compuesto difiere de los compuestos actualmente reivindicados únicamente por el hecho de que un piperidin es usado en D1 en lugar de una ciclohexilamina en la presente solicitud.

El problema técnico que la presente solicitud intenta resolver es proporcionar inhibidores OSC adicionales con propiedades farmacológicas mejoradas.

El solicitante proporcionó (Fax-carta de 05-09-02) pruebas comparativas entre el compuesto 49 de D1 y una serie de los compuestos actualmente reivindicados. Los últimos muestran una estabilidad mejorada, puesto que siguen siendo activados después de 24 horas mientras que el ejemplo 49 de D1 casi pierde el 50% de su actividad.

Aunque un inhibidor OSC que contenga una ciclohexilamina ha sido ya usado en la técnica anterior D2 (ver compuestos A y B en col. 13 y 14) estos compuestos difieren de los compuestos de la solicitud y de unos de D1 por la presencia de un anillo fenílico en lugar de un oxígeno, no hay mención en D2 que los inhibidores OSC que comprenden una ciclohexilamina podrían mostrar una estabilidad mejorada. Por lo tanto la materia objeto de las reivindicaciones 1-41 parece cumplir con los requerimientos del Artículo 33(2) y (3) del PCT.

25
24

Tabla

	OSC de hígado humano Inhib. hOSC a 100nM [%]	Hepatocitos de rata		
		Inhib.a 2h [%]	hinhib a 8h [%]	hinhib.a24h [%]
Ejemplo 49 de D1	94.0	89.6	93.0	47.9
Presente invención				
Ejemplo	97.1	94.0	95.7	79.8
Ejemplo 3.9	90.8	90.6	70.2	75.9
Ejemplo 4.3	81.0	90.5	93.3	95.3
Ejemplo 13.41	73.9	99.1	98.8	99.3
Ejemplo 13.1	88.0	83.4	90.4	96.0
Ejemplo 24.8	80.7	91.9	92.6	79.0
Ejemplo 12.1	63.5	70.2	75.7	91.7
Ejemplo 12.3	65.3	59.9	60.8	83.0
Ejemplo 29.11	98.3	87.1	91.7	97.4
Ejemplo 15.9	56.0	97.4	97.7	98.6
Ejemplo 29.12	94.8	95.8	96.8	98.9
Ejemplo 29.13	77.5	97.8	98.6	99.3
Ejemplo 29.14	96.7	79.3	83.8	93.6
Ejemplo 29.15	82.0	94.8	96.8	98.2
Ejemplo 26.10	79.4	84.5	79.6	91.6
Ejemplo 29.18	89.1	87.8	92.2	97.8
Ejemplo 29.19	84.5	91.4	92.5	96.2
Ejemplo 28.1	77.5	63.0	63.6	86.0
Ejemplo 31	93.8	66.4	83.4	94.3
Ejemplo 29.25	90.1	76.8	88.6	96.6
Ejemplo 13.46	74.8	72.1	75.6	91.5
Ejemplo 13.47	64.9	65.3	67.1	78.2
Ejemplo 13.51	66.1	67.6	73.3	81.6
Ejemplo 44.2	80.8	67.5	65.7	83.7
Ejemplo 33	96.7	89.7	96.9	98.1
Ejemplo 31.15	52.4	99.5	99.4	99.5
Ejemplo 31.25	66.3	96.1	97.9	99.4
Ejemplo 41.10	91.7	99.4	98.8	99.2
Ejemplo 41.9	79.3	92.0	94.5	98.2
Ejemplo 41.8	96.8	99.8	99.5	98.6

Métodos:

Los inhibidores OSC fueron probados en ensayos de estabilidad en hepatocitos de rata. Este ensayo fue hecho para determinar los inhibidores más activos y más estables para nuestra prueba de eficacia hámster. la prueba fue hecha en un modo de bioensayo. En una serie de pozos, los hepatocitos fueron incubados primero por 2, 8 o 24h con sustancia de prueba 3uM, más acetato- C^{14} para las 2 últimas horas de incubación. Después del trabajo los lípidos fueron separados por cromatografía en capa delgada (TLC). Los lípidos radioactivos fueron identificados usando estándares radioactivos que corren en carriles separados, y cuantificados radioactivamente. Este método permitió evaluar la eficacia de cada sustancia probada en el bloqueo de síntesis de colesterol midiendo la formación de monooxidoscualeno en los hepatocitos.

Los hepatocitos de rata Primarios fueron preparados y sembrados sobre capa de colágeno en placas de cultivo celular en medio que contiene 10% FCS. Sobre las células adheridas, el medio fue reemplazado con medio que contiene 5% suero deficiente en lipoproteína (LPDS), y las células se encubaron durante la noche. En una serie de pozos, los hepatocitos fueron incubados primero por 2, 8 o 24h con sustancia prueba 3uM, más acetato- C^{14} para las 2 últimas horas de la incubación. En otra serie de pozos, los hepatocitos fueron coincubados por 2h con sustancia prueba 3uM, más acetato- C^{14} . Al final de las dos horas del paso de marcación celular los lípidos fueron extraídos dos veces de cada pozo usando isopropanol seguido por una mezcla de hexano:isopropanol (3:2, v/v). Después de secado bajo nitrógeno, los lípidos fueron saponificados en KOH/metanol/agua, y los lípidos no saponificables se extrajeron con hexano:dietileter (1:1, v/v). Después de secado bajo nitrógeno, los lípidos no saponificables fueron separados por cromatografía de capa delgada (TLC) usando hexano:dietileter: ácido acético(60:40:1, v/v). Los lípidos radioactivos fueron identificados usando estándares radioactivos que corren en carriles separados, y cuantificados radioactivamente usando un Fosforimager (Molecular Dynamics). Este método permitió el análisis de la eficacia de cada sustancia probada en el bloqueo de la síntesis de colesterol midiendo la formación de monooxidoscualeno en los hepatocitos; también permitió la medida de la estabilidad de la sustancia después de la preincubación de 2, 8 o 24h usando la inhibición de la síntesis de colesterol como una señal substituta. Los resultados dados en la tabla están expresados en porcentaje de inhibición de síntesis de colesterol sin preincubación, y luego de 2, 8 o 24h de preincubación.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

27
26

Applicant's or agent's file reference Case 20739	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP01/09174	International filing date (day/month/year) 08/08/2001	Priority date (day/month/year) 16/08/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C311/20		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 38.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14/02/2002	Date of completion of this report 14.10.2002
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized officer Bedel, C Telephone No. +49 89 2399 2506 

28
27

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/09174

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-211 as originally filed

Claims, No.:

1-41 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/09174

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 36.

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 36 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims 1-41
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims 1-41
	No: Claims
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims 1-35,37-41

~~20~~
29

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/09174

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

Claim 36 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

For the assessment of the present claim 36 on the question whether they are Industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

D1: US-A-6 034 275 (AEBI JOHANNES ET AL) 7 March 2000 (2000-03-07)

D2: US-A-5 455 273 (MAIER ROLAND ET AL) 3 October 1995 (1995-10-03)

1. Novelty

None of the above mentioned document discloses the compounds of formula (I) as defined in claim 1.

2. Inventive step

The closest prior art D1 discloses the use of compounds of formula Ie (see col.10) and particularly the use of allyl-[6-[1-(4-bromo-phenylsulfonyl)-piperidin-4-yloxy]-hexyl]-methyl-amine as OSC inhibitor (see compound 49 at col.23 and 45).

This compound differs from the presently claimed compounds only by the fact that a piperidin is used in D1 instead of a cyclohexylamine in the present application. The technical problem that the present application intends to solve is to provide further OSC inhibitors with improved pharmacological properties.

The applicant provided (fax-letter of 05-09-02) comparative tests between compound 49 of D1 and a series of presently claimed compounds. The latter exhibit an enhanced stability, since they are still active after 24h while example 49 of D1 has lost almost 50% of its activity.

Although an OSC inhibitor containing a cyclohexylamine has been already used in the prior art D2 (see compounds A and B at col.13 and 14) these compounds differing from the compounds of the application and the ones of D1 by the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/09174

presence of a phenyl ring instead of an oxygen, there is no mention in D2 that OSC inhibitors comprising a cyclohexylamine could exhibit an enhanced stability. Therefore the subject-matter of claims 1-41 seems to comply with the requirements of Article 33(2) and (3) PCT.

Table

	Human liver OSC	Rat hepatocyte		
	Inhib hOSC at 100nM [%]	inhib at 2h [%]	inhib at 8h [%]	inhib at 24h [%]
Example 49 of D1	94.0	89.6	93.0	47.9
<u>Present invention</u>				
Example	97.1	94.0	95.7	79.8
Example 3.9	90.8	90.6	70.2	75.9
Example 4.3	81.0	90.5	93.3	95.3
Example 13.41	73.9	99.1	98.8	99.3
Example 13.1	88.0	83.4	90.4	96.0
Example 24.8	80.7	91.9	92.6	79.0
Example 12.1	63.5	70.2	75.7	91.7
Example 12.3	65.3	59.9	60.8	83.0
Example 29.11	98.3	87.1	91.7	97.4
Example 15.9	56.0	97.4	97.7	98.6
Example 29.12	94.8	95.8	96.8	98.9
Example 29.13	77.5	97.8	98.6	99.3
Example 29.14	96.7	79.3	83.8	93.6
Example 29.15	82.0	94.8	96.8	98.2
Example 26.10	79.4	84.5	79.6	91.6
Example 29.18	89.1	87.8	92.2	97.8
Example 29.19	84.5	91.4	92.5	96.2
Example 28.1	77.5	63.0	63.6	86.0
Example 31	93.8	66.4	83.4	94.3
Example 29.25	90.1	76.8	88.6	96.6
Example 13.46	74.8	72.1	75.6	91.5
Example 13.47	64.9	65.3	67.1	78.2
Example 13.51	66.1	67.6	73.3	81.6
Example 44.2	80.8	67.5	65.7	83.7
Example 33	96.7	89.7	96.9	98.1
Example 31.15	52.4	99.5	99.4	99.5
Example 31.25	66.3	96.1	97.9	99.4
Example 41.10	91.7	99.4	98.8	99.2
Example 41.9	79.3	92.0	94.5	98.2
Example 41.8	96.8	99.8	99.5	98.6

AMENDED SHEET

F:\dofan\KX701T 0.309. 14:10

Methods:

OSC-inhibitors with were tested in a stability assay in rat hepatocytes. This assay was done to determine the most active and most stable inhibitors for our hamster efficacy test. The test was done in a bioassay mode. In one set of wells, the hepatocytes were first incubated for 2, 8 or 24h with 3 μ M of test substance, plus 14 C-acetate for the last 2h of the incubation. After work up lipids were separated by thin layer chromatography (TLC). Radioactive lipids were identified using radioactive standards running in separate lanes, and radioactivity quantified. This method allowed to assess the efficacy of each test substance in blocking cholesterol synthesis measuring the formation of monooxidosqualene in the hepatocytes

Primary rat hepatocytes were prepared and seeded in collagen-coated cell-culture plates in medium containing 10% FCS. Upon cell adhesion, medium was replaced with medium containing 5% lipoprotein deficient serum (LPDS), and cells incubated overnight. In one set of wells, the hepatocytes were first incubated for 2, 8 or 24h with 3 μ M of test substance, plus 14 C-acetate for the last 2h of the incubation. In another set of wells, the hepatocytes were coincubated for 2h with 3 μ M of test substance plus 14 C-acetate. At the end of the two-hour labelling step cellular lipids were extracted twice from each well using isopropanol followed by a mixture of hexan:isopropanol (3:2, v/v). After drying under nitrogen, lipids were saponified in KOH/methanol/water, and non-saponifiable lipids extracted with hexan:diethylether (1:1, v/v). After drying under nitrogen, non-saponifiable lipids were separated by thin layer chromatography (TLC) using hexan:diethylether:acetic acid (60:40:1, v/v). Radioactive lipids were identified using radioactive standards running in separate lanes, and radioactivity quantified using a Phosphorimager (Molecular Dynamics). This method allowed to assess the efficacy of each test substance in blocking cholesterol synthesis measuring the formation of monooxidosqualene in the hepatocytes; it also allowed for the measurement of substance stability after preincubation of 2, 8 or 24h using the inhibition of cholesterol synthesis as a surrogate marker. The results given in the Table are expressed in percent of inhibition of cholesterol synthesis without preincubation, and after 2, 8 or 24h of preincubation.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

NUEVOS DERIVADOS DE AMINOCICLOHEXANO

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD

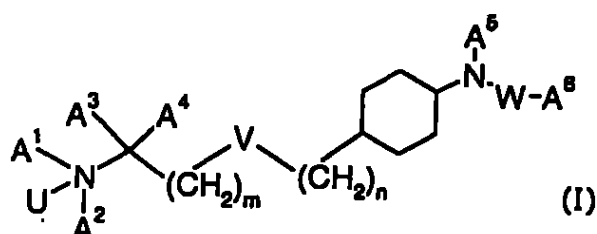
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde U, V, W, A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, m y n son como se definen en la descripción y reivindicaciones y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con 2,3-oxidoescualeno-lanosterol ciclase tales como hipercolesterolemia, hiperlipemia, arteriosclerosis, enfermedades vasculares, micosas, cálculos biliares, tumores y/o trastornos hiperproliferativos, y tratamiento y/o profilaxis del deterioro de la tolerancia de la glucosa y diabetes.

NUEVOS DERIVADOS DE AMINOCICLOHEXANO

La presente invención se refiere a nuevos derivados de aminociclohexanol, su fabricación y su uso como medicamentos. En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

5

10



en donde

- U es O o un par libre,
- V es O, S, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, o $-\text{C}\equiv\text{C}-$,
- 15 W es CO, COO, CONR^1 , CSO, CSNR^1 , SO_2 , o SO_2NR^1 ,
- m y n son independientemente entre sí 0 a 7 y $m+n$ es 0 a 7, con la condición de que m no es 0 si V es O ó S,
- A¹ es H, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, o alquenilo inferior,
- 20 A² es alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, o alquenilo inferior, opcionalmente sustituido por R²,
- A³ y A⁴ son hidrógeno o alquilo inferior, o
- 25 A¹ y A² o A¹ y A³ están unidos entre sí para formar un anillo y $-\text{A}^1-\text{A}^2-$ ó $-\text{A}^1-\text{A}^3-$ son alquilenos inferiores o alquenilenos inferiores, opcionalmente sustituidos por R², en que uno de los grupos $-\text{CH}_2-$ de $-\text{A}^1-\text{A}^2-$ ó -

A¹-A³- puede estar opcionalmente sustituido por NR³, S, ó O, o

A³ y A⁴ están unidos entre sí para formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos y -A³-
 5 A⁴- es -(CH₂)₂₋₅- que puede estar opcionalmente mono- o multi-sustituido por alquilo inferior,
 A⁵ es H, alquilo inferior, alquenilo inferior, o aril-alquilo inferior,
 A⁶ es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aril-
 10 alquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, alcóxilo inferior-carbonil-alquilo inferior,
 R² es hidróxilo, hidróxi-alquilo inferior, alcóxilo inferior, alcóxilo inferior-carbonilo, N(R⁴,R⁵), o
 15 tio-alcóxilo inferior,
 R¹, R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior,

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Los compuestos de la presente invención inhiben la 2,3-oxidoescualeno-lanosterol ciclase (EC 5.4.99.) que es necesaria para la biosíntesis de colesterol, ergosterol y otros esteroides. Los factores de riesgo causales que favorecen directamente el desarrollo de aterosclerosis corona-
 25 ria y periférica incluyen lipoproteína de baja densidad-colesterol (LDL-C) elevada, lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-C) baja, el tabaco y la diabetes mellitus. Otros factores de riesgo sinérgicos incluyen las concentra-

ciones elevadas de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG), partículas de lipoproteína de baja densidad pequeñas y densas, la lipoproteína (a) (Lp(a)), y la homocisteína. Los factores de riesgo que causan predisposición modifican los riesgos causales o condicionales y afectan así indirectamente a la aterogénesis. Los factores de riesgo que causan predisposición son la obesidad, inactividad física, historia familiar de ECV prematura, y sexo masculino. La fuerte conexión entre la enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y los niveles elevados de LDL-C en plasma está actualmente bien establecida (Gotto et al., *Circulation* 81, 1990, 1721-1733; Stein et al., *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2, 1992, 113-156; Illingworth, *Med. Clin. North. Am.* 84, 2000, 23-42). Las placas ateroscleróticas ricas en colesterol, a veces inestables, conducen a la oclusión de los vasos sanguíneos dando como resultado una isquemia o un infarto. Los estudios respecto a la prevención primaria han demostrado que la disminución de los niveles de LDL-C en plasma reduce la frecuencia de incidentes no fatales de ECC, mientras que la morbilidad general permanece inalterada. La disminución de los niveles de LDL-C en plasma en pacientes con una ECC preestablecida (intervención secundaria) reduce la mortalidad y morbilidad por ECC; el metaanálisis de diferentes estudios muestra que esta disminución es proporcional a la reducción de LDL-C (Ross et al., *Arch. Intern. Med.* 159, 1999, 1793-1802).

La ventaja clínica de la disminución de colesterol es mayor para los pacientes con ECC pre-establecida que para

los pacientes asintomáticos con hipercolesterolemia. De acuerdo con las recomendaciones actuales, el tratamiento para la disminución del colesterol se recomienda a pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio o a pa-
5 cientes que sufran de angina de pecho u otra enfermedad aterosclerótica, con un nivel objetivo de LDL-C de 100 mg/dl.

Preparaciones tales como secuestrantes de ácidos biliares, fibratos, ácido nicotínico, probucol, así como es-
10 tatinas, p.e. inhibidores de la HMG-CoA reductasa como la simvastatina y atorvastatina, son utilizadas en las terapias estándar usuales. Las mejores estatinas reducen el LDL-C en plasma de forma efectiva en por lo menos un 40%, y también los triglicéridos en plasma, un factor de riesgo
15 sinérgico, pero con menor efectividad. En contraste, los fibratos reducen los triglicéridos en plasma de forma efectiva, pero no el LDL-C. La combinación de una estatina y un fibrato demostró ser muy eficaz en la disminución de LDL-C y triglicéridos (Ellen y McPherson, J. Cardiol. 81, 1998,
20 60B-65B), pero sigue siendo objeto de discusión la seguridad de una combinación de este tipo (Shepherd, Eur. Heart J. 16, 1995, 5-13). Un fármaco único con un perfil mixto que combine de forma efectiva la disminución de tanto LDL-C como triglicéridos proporcionaría un beneficio clínico adi-
25 cional a los pacientes asintomáticos y sintomáticos.

En los humanos, las estatinas son bien toleradas a las dosis estándar, pero las reducciones de los intermedios no esteroides en la ruta de síntesis del colesterol, tales como

isoprenoides y coenzima Q, pueden estar asociados con sucesos clínicos adversos a dosis elevadas (Davignon et al., Can. J. Cardiol. 8, 1992, 843-864; Pederson y Tobert, Drug Safety 14, 1996, 11-24).

5 Esto ha estimulado la búsqueda de, y el desarrollo de compuestos que inhiban la síntesis del colesterol, pero que actúen de forma distal en la síntesis de estos importantes intermedios no esteroides. La 2,3-oxidoescualeno ciclasa (OSC), un enzima microsomal, representa una diana única
10 para un fármaco para la disminución del colesterol (Morand et al., J. Lipid Res., 38, 1997, 373-390; Mark et al., J. Lipid Res. 37, 1996, 148-158). La OSC se encuentra corriente abajo del farnesil-pirofosfato, más allá de la síntesis de los isoprenoides y el coenzima Q. En hámsters, dosis
15 farmacológicamente activas de un inhibidor de OSC no mostraron efectos secundarios adversos, en contraste con una estatina que redujo la ingesta de alimentos y el peso corporal, e incrementó la bilirubina plasmática, el peso del hígado y el contenido en triglicéridos del hígado (Morand
20 et al., J. Lipid Res., 38, 1997, 373-390). Los compuestos descritos en la Solicitud de Patente Europea N°. 636 367, que inhiben la OSC y que disminuyen el colesterol total en plasma, pertenecen a este tipo de sustancias.

La inhibición de la OSC no desencadena la sobreexpresión de HMGR a causa de un mecanismo regulador indirecto,
25 de retroalimentación negativa que involucra la producción de 24(S),25-epoxicolesterol (Peffley et al., Biochem. Pharmacol. 56, 1998, 439-449; Nelson et al., J. Biol. Chem.

256, 1981, 1067-1068; Spencer et al., J. Biol. Chem. 260, 1985, 13391-13394; Panini et al., J. Lipid Res. 27, 1986, 1190-1204; Ness et al., Arch. Biochem. Biophys. 308, 1994, 420-425). Este mecanismo regulador de retroalimentación

5 negativa es fundamental para el concepto de inhibición de la OSC ya que (i) potencia sinérgicamente el efecto inhibidor primario con una regulación negativa indirecta de la HMGR, y (ii) evita la acumulación masiva del precursor monooxidoescualeno en el hígado. Además, se encontró que el

10 24(S),25 epoxicolesterol es uno de los agonistas más potentes del receptor nuclear LXR (Janowski et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 1999, 266-271). Considerando que el 24(S),25-epoxicolesterol es un subproducto de la inhibición de la OSC se hace la hipótesis de que los inhibidores de

15 OSC de la presente invención podrían activar también indirectamente las rutas dependientes de LXR, tales como (i) colesterol-7-alfa-hidroxilasa para incrementar el consumo de colesterol vía la ruta de los ácidos biliares, (ii) expresión de las proteínas ABC con el potencial de estimular

20 el transporte inverso de colesterol e incrementar los niveles de HDL-C en plasma (Venkateswaran et al., J. Biol. Chem. 275, 2000, 14700-14707; Costet et al., J. Biol. Chem. Junio 2000, en prensa; Ordovas, Nutr Rev 58, 2000, 76-79, Schmitz y Kaminsky, Front Biosci 6, 2001, D505-D514), y/o

25 inhibir la absorción intestinal de colesterol (Mangelsdorf, XIIth International Symposium on Atherosclerosis, Estocolmo, Junio 2000). Además, se han hipotetizado posibles conexiones entre el metabolismo de los ácidos grasos y del co-

lesterol mediadas por el LXR hepático (Tobin et al., Mol. Endocrinol. 14, 2000, 741-752).

Los presentes compuestos de fórmula I inhiben la OSC y por tanto inhiben también la biosíntesis de colesterol, ergosterol y otros esteroides, y reducen los niveles de colesterol en plasma. Pueden ser utilizados por tanto en la terapia y prevención de la hipercolesterolemia, hiperlipemia, arteriosclerosis, y enfermedades vasculares en general. Además, pueden utilizarse en la terapia y/o prevención de micosis, infecciones parasitarias, cálculos biliares, trastornos hepáticos colestáticos, tumores y trastornos hiperproliferativos, p.e. trastornos hiperproliferativos de la piel y vasculares. Además, se encontró de manera inesperada que los compuestos de la presente invención pueden también ser de utilidad terapéutica para mejorar la tolerancia a la glucosa con el fin de tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas como la diabetes. Los compuestos de la presente invención exhiben además propiedades farmacológicas mejoradas en comparación con compuestos conocidos.

A menos que se indique lo contrario, se dan las siguientes definiciones para ilustrar y definir el significado y ámbito de validez de los diversos términos utilizados para describir esta invención.

En esta especificación, el término "inferior" se utiliza para indicar un grupo consistente de uno a siete, preferiblemente de uno a cuatro átomo(s) de carbono

El término "par libre" se refiere a un par de electrones no enlazados, en particular al par de electrones no

enlazados de un átomo de nitrógeno en p.e. una amina.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferidos cloro y bromo.

El término "alquilo", sólo o en combinación con otros
5 grupos, se refiere a un radical hidrocarbonado alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente uno a dieciséis átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcio-
10 nalmente sustituidos p.e. con halógeno, CN, NO₂, carboxilo, y/o fenilo. Otros sustituyentes más preferidos son hidroxilo, alcoxilo inferior, NH₂, N(alquilo inferior)₂, y/o alco-
xilo inferior-carbonilo.

El término "alquilo inferior" , sólo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monova-
15 lente de cadena lineal o ramificada de uno a siete átomos de carbono, preferiblemente uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además con radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares. Un grupo alquilo inferior puede tener
20 un patrón de sustitución como el descrito anteriormente para el término "alquilo".

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomo(s) de carbono, preferiblemente 3 a 6 átomos de carbono. Los cicloalquilos en
25 que uno o más de los grupos -CH₂- está reemplazado por O, S, NH o N(alquilo inferior) se designan como "heterocicloalquilo".

El término "alcoxilo" se refiere al grupo R'-O-, en

45
44

donde R' es un alquilo. El término "alcoxilo inferior" se refiere al grupo R'-O-, en donde R' es un alquilo inferior. El término "tio-alcoxilo" se refiere al grupo R'-S-, en donde R' es un alquilo. El término "tio-alcoxilo inferior" se refiere al grupo R'-S-, en donde R' es un alquilo inferior.

El término "alquenilo", sólo o en combinación con otros grupos, significa un residuo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 20, preferiblemente hasta 16 átomos de carbono. El término "alquenilo inferior" se refiere a un residuo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 7, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono, como p.e. 2-propenilo. Un grupo alquenilo o alquenilo inferior puede tener un patrón de sustitución como el descrito anteriormente para el término "alquilo".

El término "alquileno" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado alifático divalente de cadena lineal o ramificada de 1 un 20 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 16 átomos de carbono. El término "alquileno inferior" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado alifático divalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 7, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono. Un grupo alquileno o alquileno inferior puede tener un patrón de sustitución como el descrito anteriormente para el término "alquilo".

El término "alquenileno" se refiere a un grupo hidrocarbonado divalente de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 20 átomos de carbono,

preferiblemente hasta 16 átomos de carbono. El término "alqueni-
leno inferior" se refiere a un grupo hidrocarbonado
divalente de cadena lineal o ramificada que comprende un
enlace olefinico y hasta 7, preferiblemente hasta 4 átomos
5 de C. Un grupo alqueni-
leno inferior puede tener un patrón de sustitución como el descrito anterior-
mente para el término "alquilo".

El término "arilo" se refiere al grupo fenilo o nafti-
lo que puede estar opcionalmente mono- o multi-sustituido
10 por alquilo inferior, alquilo inferior-di-oxo, halógeno,
hidroxilo, ciano, CF_3 , NH_2 , $N(\text{alquilo inferior})_2$, aminocar-
bonilo, carboxilo, nitro, alcoxilo inferior, alquilo infe-
rior-carbonilo, alquilo inferior-carboniloxilo, arilo, ari-
loxilo, o alquilo inferior-carbonil-amino, preferiblemente
15 por alquilo inferior, alquilo inferior-di-oxo, halógeno,
hidroxilo, ciano, CF_3 , NH_2 , $N(\text{alquilo inferior})_2$, aminocar-
bonilo, carboxilo, nitro, alcoxilo inferior, alquilo infe-
rior-carbonilo, alquilo inferior-carboniloxilo, arilo, o
ariloxilo. Son sustituyentes preferidos alquilo inferior,
20 alcoxilo inferior, alquilo inferior-carbonilo, alcoxilo
inferior-carbonilo, flúor, cloro, bromo, CN , CF_3 , NO_2 , NH_2 ,
y/o $N(\text{alquilo inferior})_2$ -. Son sustituyentes más preferidos
flúor, cloro, bromo y CF_3 -.

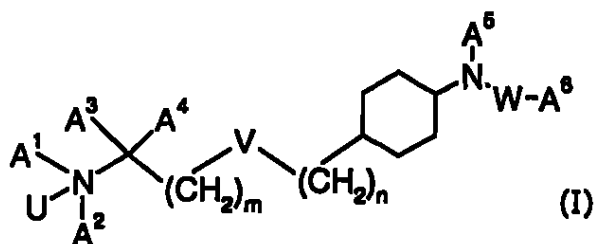
El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromá-
25 tico de 5 ó 6 miembros que puede comprender 1, 2 ó 3 átomos
seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre tales
como furilo, piridilo, 1,2-, 1,3- y 1,4-diazinilo, tienilo,
isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, o pirrolilo. El térmi-

no "heteroarilo" se refiere además a grupos aromáticos bicíclicos que comprenden dos anillos de 5 ó 6 miembros, en que uno a ambos anillos pueden contener 1, 2 ó 3 átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre tales como
5 p.e., indol o quinolina, o grupos aromáticos bicíclicos parcialmente hidrogenados como p.e. indolinilo. Un grupo heteroarilo puede tener un patrón de sustitución como el descrito anteriormente para el término "arilo".

El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca
10 sales de los compuestos de fórmula (1) con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido
15 metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos. Las sales preferidas son formiatos, hidroccloruros y hidrobromuros.

El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca ésteres de los compuestos de fórmula (1), en los que
20 los grupos hidroxilo se han convertido a los correspondientes ésteres con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-
25 toluensulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

De forma detallada, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (1)



- 5 en donde
- U es O o un par libre,
- V es O, S, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, o $-\text{C}\equiv\text{C}-$,
- W es CO, COO, CONR^1 , CSO, CSNR^1 , SO_2 , o SO_2NR^1 ,
- 10 m y n son independientemente entre sí 0 a 7 y m+n es 0 a 7, con la condición de que m no es 0 si V es O ó S,
- A¹ es H, alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, o alquenilo inferior,
- 15 A² es alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, o alquenilo inferior, opcionalmente sustituido por R²,
- A³ y A⁴ son hidrógeno o alquilo inferior, o
- A¹ y A² o A¹ y A³ están unidos entre sí para formar un anillo
- 20 y $-\text{A}^1-\text{A}^2-$ ó $-\text{A}^1-\text{A}^3-$ son alquileno inferior o alquenileno inferior, opcionalmente sustituidos por R², en que uno de los grupos $-\text{CH}_2-$ de $-\text{A}^1-\text{A}^2-$ ó $-\text{A}^1-\text{A}^3-$ puede estar opcionalmente sustituido por NR³, S, ó O, o
- 25 A³ y A⁴ están unidos entre sí para formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos y $-\text{A}^3-\text{A}^4-$ es $-(\text{CH}_2)_{2-5}-$ que puede estar opcionalmente mono- o multi-sustituido por alquilo inferior,

49
48

- A⁵ es H, alquilo inferior, alquenilo inferior, o aril-alquilo inferior,
- A⁶ es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, alcóxilo inferior-carbonil-alquilo inferior,
- 5 R² es hidróxilo, hidróxi-alquilo inferior, alcóxilo inferior, alcóxilo inferior-carbonilo, N(R⁴, R⁵), o tio-alcóxilo inferior,
- 10 R¹, R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo inferior,
- y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

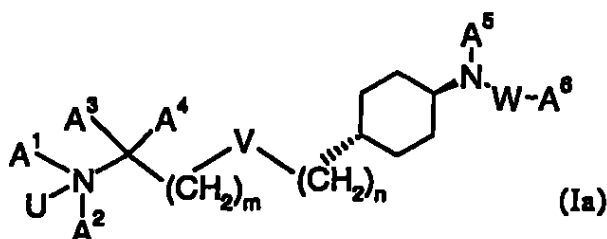
Los compuestos de fórmula (1) tal como se han definido anteriormente, en donde A³ y A⁴ no están unidos entre sí formando un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos, son preferidos. En estos compuestos,

- A¹ es H, alquilo inferior, hidróxi-alquilo inferior, o alquenilo inferior
- 20 A² es alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, o alquenilo inferior, opcionalmente sustituido por R²,
- A³ y A⁴ son hidrógeno o alquilo inferior, o
- A¹ y A² o A¹ y A³ están unidos entre sí para formar un anillo
- 25 y - A¹-A²- ó -A¹-A³- son alquilenos inferiores o alquenilenos inferiores, opcionalmente sustituidos por R², en que uno de los grupos -CH₂- de -A¹-A²- o -A¹-A³- puede estar reemplazado opcionalmente por

NR³, S, ó O.

Son preferidos los compuestos de fórmula (I) y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Otra realización preferida se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde U es un par libre y otra realización preferida se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde U es O.

Otra realización preferida de la presente invención se refiere a la forma trans de los compuestos como se han definido anteriormente caracterizados por la fórmula (Ia)



en donde U, V, W, m, n, A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶ tienen los significados dados anteriormente.

Los compuestos en que V representa O son particularmente preferidos, así como los compuestos en donde V es -CH₂-. Los compuestos en que V representa -C=C- son también preferidos. Además, los compuestos en que V representa -C=C- también constituyen una realización preferida de la presente invención.

De los compuestos de la presente invención, aquellos en que W representa CO, COO, CONR¹, CSNR¹, SO₂ o SO₂NR¹ y R¹ es hidrógeno son preferidos, siendo aquellos en que W representa COO o SO₂ particular e individualmente preferidos.

Los compuestos de la presente invención en que n es 0

son preferidos, así como aquellos en que n es 1. Otra realización preferida se refiere a compuestos como los definidos anteriormente, en donde m es 1 a 6. Además, los compuestos como se han definido anteriormente, en donde m es 0 y V es $-C=C-$ o $-C\equiv C-$, son también preferidos.

En los compuestos en donde A^1 representa alquilo inferior, este grupo alquilo inferior puede estar opcionalmente sustituido por flúor. Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en que A^1 representa H, metilo, etilo, isopropilo, 2-hidroxietilo o 2-propenilo. Otro grupo de compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en que A^2 representa alquilo inferior, cicloalquilo-inferior-alquilo, o alqueno inferior, opcionalmente sustituido con R^2 , en donde R^2 es hidroxilo, metoxilo, o etoxicarbonilo, siendo especialmente preferidos aquellos compuestos en donde A^2 representa metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-propenilo, propilo o isopropilo.

Los compuestos de fórmula (I), en donde A^1 y A^2 están unidos entre sí formando un anillo y $-A^1-A^2-$ es alquilen inferior o alquilen inferior, opcionalmente sustituido por R^2 , en que uno de los grupos $-CH_2-$ de $-A^1-A^2-$ puede estar opcionalmente reemplazado por NR^3 , S, ó O, en donde R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, son también preferidos, siendo los compuestos como los definidos anteriormente, en donde A^1 y A^2 están unidos entre sí para formar un anillo y $-A^1-A^2-$ es alquilen inferior o alquilen inferior, opcionalmente sustituido por R^2 , en que uno de los grupos $-CH_2-$ de A^1-A^2- puede estar opcionalmente reemplazado

por O, en donde R^2 es hidroxilo o 2-hidroxietilo particularmente preferidos. En los compuestos en donde A^1 y A^2 están unidos entre sí formando un anillo, dicho anillo es preferiblemente un anillo de 4, 5, o 6 miembros como p.e. piperidinil o pirrolidinil. Son compuestos preferidos como se han definido anteriormente aquellos en que A^1 y A^2 están unidos entre sí formando un anillo y $-A^1-A^2-$ es $-(CH_2)_5-$. Estos compuestos comprenden por lo tanto un grupo piperidinilo.

10 Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde A^3 y/o A^4 representan hidrógeno. Los compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente, en donde A^3 y A^4 están unidos entre sí formando un anillo de ciclopropilo junto con el
15 átomo de carbono al que están unidos y $-A^3-A^4-$ es $-(CH_2)_2-$ representan otra realización preferida de la presente invención. El término $-(CH_2)_{2-5}$ designa los grupos $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ y $-(CH_2)_5-$.

Los compuestos de fórmula (I), en que A^5 es H, alquilo
20 inferior, alquenilo inferior, o bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno son también preferidos, siendo aquellos en donde A^5 representa metilo o etilo especialmente preferidos.

Los compuestos de fórmula (I), en donde A^6 es alquilo
25 inferior, cicloalquilo, fenilo, naftilo, fenil-alquilo inferior, piridilo, indolilo, indolinilo, tienilo, tienilmetileno, furil-metileno, benzodioxilo, quinolilo, isoxazolilo, o imidazolilo, opcionalmente sustituidos por uno o

más sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, alcóxilo inferior, alquilo inferior-carbonilo, alcóxilo inferior-carbonilo, flúor, cloro, bromo, CN, CF₃, NO₂, ó N(R⁶,R⁷), en donde R⁶ y R⁷ son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo inferior son otra
5 realización preferida de la presente invención, siendo más preferidos aquellos compuestos en donde A⁶ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por flúor, cloro, bromo y CF₃, y siendo
10 do particularmente preferidos aquellos compuestos en donde A⁶ es 4-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo o 4-trifluorometil-fenilo.

Son compuestos preferidos de fórmula general (I) los seleccionados del grupo formado por
15 Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-nitro-fenil éster,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico naftalen-2-il éster,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
20 metil-carbámico pentafluorofenilmetil éster,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico bencil éster,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico fenil éster,
25 Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico p-tolil éster,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster,

- Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-fluoro-fenil éster,
- Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 5 Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico hexil éster,
- Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-metoxi-fenil éster,
- Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico isobutil éster,
- 10 Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido trans-{4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster,
- 15 Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster,
- Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster,
- Ácido trans-{4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-fluoro-fenil éster,
- 20 Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-fluorofenil éster,
- Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- 25 Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido {4-trans-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-clorofenil éster,

- Ácido {4-trans-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico isobutil éster,
- Ácido {4-trans-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico fenil éster,
- 5 Ácido 4-({4-trans-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbamoiiloxi)-benzoico metil éster,
- Ácido {4-trans-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-metoxifenil éster,
- Ácido {4-trans-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico p-tolil éster,
- 10 Ácido trans-(4-[4-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido trans-[4-(4-dietilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometilfenil éster,
- 15 Ácido trans-[4-(4-dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometilfenil éster,
- Ácido trans-(4-{4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido {4-trans-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-fluorofenil éster,
- 20 Ácido {4-trans-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster,
- Ácido trans {4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 2,4-difluoro-fenil éster,
- 25 Ácido {4-[trans-4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 3,4-difluoro-fenil éster,
- Ácido [trans-4-(4-dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluoro-fenil éster,

- Ácido (trans-4-(4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi)-ciclohexil)-metil-carbámico 3,4-difluoro-fenil éster,
- Ácido [trans-4-(4-Dietilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluoro-fenil éster,
- 5 Ácido etil-[trans-4-(4-piperidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-carbámico 3,4-difluoro-fenil éster,
- Ácido [trans-4-(4-azetidín-1-il-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluoro-fenil éster,
- Ácido metil-[trans-4-(4-morfolín-4-il-butoxi)-ciclohexil]-
- 10 carbámico 3,4-difluoro-fenil éster,
- Ácido metil-[trans-4-(4-pirrolidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-carbámico 3,4-difluoro-fenil éster,
- Ácido (4-(trans-4-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-butoxi)-ciclohexil)-metil-carbámico 3,4-difluoro-fenil éster,
- 15 Ácido trans-5-cloro-tiofeno-2-sulfónico {4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-amida,
- trans-N-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-4,N-dimetil-bencenosulfonamida,
- Ácido trans-naftaleno-2-sulfónico {4-[6-(alil-metil-amino)-
- 20 hexiloxi]-ciclohexil}-metil-amida,
- trans-N-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-metanosulfonamida,
- Ácido trans-quinolin-8-sulfónico {4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-amida,
- 25 trans-N-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-C-fenil-metanosulfonamida)
- Ácido trans-3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico {4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-amida,

- Ácido trans-naftaleno-1-sulfónico {4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-amida,
trans-N-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
5 trans-N-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida,
Ácido trans-tiofen-2-sulfónico {4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-amida,
10 trans-N-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-2-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida)
Ácido trans-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico {4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-amida,
15 trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-terc-butil-N-metil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-butoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida,
20 trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-bromo-N-metil-bencenosulfonamida,
25 trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-(4-[6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida,

- trans-N-(4-{6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi}-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-metil-N-[4-(6-morfolin-4-il-hexiloxi)-
ciclohexil]-bencenosulfonamida,
- 5 trans-N-[4-(6-Azetidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-4-bromo-
N-metil-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-{4-[6-(butil-metil-amino)-hexiloxi]-
ciclohexil}-N-metilbencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-metil-N-[4-(6-piperidin-1-il-hexiloxi)-
10 ciclohexil]-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-{4-[6-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-
hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-(4-{6-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-
hexiloxi}-ciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida,
- 15 trans-4-Bromo-N-{4-[6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-
hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-metil-N-(4-[6-(metil-própil-amino)-
hexiloxi]-ciclohexil)-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-[4-(6-dialilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-N-
20 metil-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-(4-[6-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-
hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-(4-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-
hexiloxi}-ciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida,
- 25 trans-4-Bromo-N-metil-N-(4-[6-(4-metil-piperidin-1-il)-
hexiloxi]-ciclohexil)-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-(4-[6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-hexiloxi]-
ciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida,

59
58

- trans-4-Bromo-N-{4-[6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-bencenosulfonamida)
Ácido trans-[(6-{4-[(4-bromo-bencenosulfonil)-metil-amino]-ciclohexiloxi}-hexil)-metilamino]-acético etil éster,
- 5 trans-N-[4-(6-alilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-4-bromo-N-metil-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-{4-[6-(2-hidroxi-etilamino)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-[4-(6-etilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-N-
- 10 metil-bencenosulfonamida,
trans-N-Metil-N-[4-(6-morfolin-4-il-hexiloxi)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-[4-(6-Azetidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 15 trans-N-{4-[6-(Butil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-Metil-N-[4-(6-piperidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-{4-[6-(3,6-Dihidro-2H-piridin-1-il)-hexiloxi]-
- 20 ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-{4-[6-{Etil-(2-hidroxi-etil)-amino}-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-{4-[6-(3-Hidroxi²-pirrolidin-1-il)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 25 trans-N-Metil-N-{4-[6-(metil-propil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-[4-(6-Dialilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

- trans-N-(4-[6-(4-Hidroximetil-piperidin-1-il)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-[6-[(2-Hidroxetil)-metil-amino]-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
5 trans-N-(4-[6-(4-Hidroxipiperidin-1-il)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-[6-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
Ácido trans-[Metil-(6-(4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexiloxi)-hexil)-amino]-acético etil
10 éster,
Ácido trans-[Metil-(6-(4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexiloxi)-hexil)-amino]-acético,
trans-N-[4-(6-alilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-
15 trifluorometil-bencenosulfonamida,
N-(4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-cloro-N-metil-bencenosulfonamida,
N-(4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-2,4-difluoro-N-metil-bencenosulfonamida,
20 N-[4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-2-bromo-N-metil-bencenosulfonamida,
N-(4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-bromo-N-metil-bencenosulfonamida,
N-(4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-2,4-
25 dicloro-N-metil-bencenosulfonamida,
N-(4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida,
N-(4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3,4-

- dicloro-N-metil-bencenosulfonamida,
N-(4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-2-
cloro-N-metil-bencenosulfonamida,
N-(4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3,4-
5 difluoro-N-metil-bencenosulfonamida,
trans-N-[4-(3-Alilamino-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-
trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-{4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxil-ciclohexil]-N-
metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
10 trans-N-(4-{3-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoxi}-
ciclohexil)N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-[4-(3-Dietilamino-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-
trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-{3-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]-propoxi}-
15 ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-{3-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoxi}-
ciclohexil)N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-{4-[3-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-propoxi]-
ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
20 trans-N-Metil-N-[4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-ciclohexil]-
4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-[4-(3-Etilamino-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-
trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-Metil-N-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-ciclohexil]-4-
25 trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-[4-[3-(2-Hidroxi-etilamino)-propoxi]-ciclohexil]-N-
metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-{3-[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-propoxi}-

62
61

- ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-[3-(3,6-Dihidro-2H-piridin-1-il)-propoxi]-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-Metil-N-(4-[3-(metil-propil-amino)-propoxi]-
5 ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-[4-(4-Alilamino-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-
trifluorometil-bencenosulfonamida,
N-(4-trans-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-N-
metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
10 trans-N-(4-[4-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi]-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-[4-(4-Dietilamino-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-
trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-[4-(4-Dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-
15 trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-[4-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-butoxi]-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-[4-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]-butoxi]-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
20 trans-N-(4-[4-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi]-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-[4-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-butoxi]-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-[4-(4-Etilamino-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-
25 trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-Metil-N-[4-(4-morfolin-4-il-butoxi)-ciclohexil]-4-
trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-[4-(2-Hidroxi-etilamino)-butoxi]-ciclohexil)-N-

- metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-[4-(3,6-Dihidro-2H-piridin-1-il)-butoxi]-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-Metil-N-(4-[4-(metil-propil-amino)-butoxi]-
5 ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-[4-(Etil-(2-metoxi-etil)-amino)-butoxi]-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-[3-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-propoxi]-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
10 N-(4-trans-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil)-4-
cloro-N-metil-bencenosulfonamida,
N-(4-trans-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-4-
cloro-N-metil-bencenosulfonamida,
N-(4-trans-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-4-
15 bromo-N-metil-bencenosulfonamida,
N-(4-trans-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-N-
metil-C-fenil-metanosulfonamida,
N-(4-trans-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-4-
fluoro-N-metil-bencenosulfonamida,
20 N-(4-trans-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-2-
fluoro-N-metil-bencenosulfonamida,
N-(4-trans-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-N-
metil-bencenosulfonamida,
Ácido 5-cloro-tiofen-2-sulfónico {4-trans-[4-(alil-metil-
25 amino)-butoxi]ciclohexil)-metil-amida,
Ácido trans-piridin-2-carboxílico {4-[6-(alil-metil-amino)-
hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida,
Ácido trans-1H-indol-2-carboxílico {4-[6-(alil-metil-

- amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida,
trans-N-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-benzamida,
trans-N-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-4-
5 cloro-N-metil-benzamida,
trans-N-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-4-fluoro-N-metilbenzamida,
trans-N-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-4-bromo-N-metil-benzamida,
10 trans-N-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-benzamida,
Ácido trans-tiofen-3-carboxílico {4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida)
Ácido trans-5-bromo-tiofen-2-carboxílico {4-[6-(alil-metil-
15 amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida)
trans-N-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-2-tiofen-3-il-acetamida,
trans-N-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-2-(2,4-difluoro-fenil)-N-metil-acetamida,
20 Ácido trans-5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico {4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida,
trans-N-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-acetamida,
Ácido trans-1H-indol-5-carboxílico {4-[6-(alil-metil-
25 amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida,
trans-N-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3-cloro-N-metil-benzamida,
trans-N-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-4-

- fluoro-3,N-dimetil-benzamida,
trans-N-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-4-nitro-benzamida,
trans-N-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-4,N-
5 dimetil-benzamida,
trans-N-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3-ciano-N-metil-benzamida,
trans-N-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3,N-dimetil-benzamida,
10 trans-N-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3,4-dimetoxi-N-metil-benzamida,
trans-N-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-4-metoxi-N-metil-benzamida,
trans-N-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-4-
15 fluoro-N-metil-3-nitro-benzamida,
trans-4-Acetil-N-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-benzamida,
trans-N-{4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-benzamida,
20 trans-N-{4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-benzamida,
trans-N-{4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-3-ciano-N-metil-benzamida,
trans-N-{4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil}-4-
25 bromo-N-metil-benzamida,
trans-N-{4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-4-bromo-N-metil-benzamida,
Ácido trans-5-bromo-tiofen-2-carboxílico {4-[4-(alil-metil-

66
65

amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amida,
trans-N-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-4-
fluoro-N-metil-benzamida,
trans-N-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-4-
5 fluoro-N-metil-benzamida,
trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-
(2,4-difluoro-fenil)-1-metil-urea,
trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-
(2,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-urea,
10 trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-
(4-fluoro-fenil)-1-metil-urea,
trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-
(4-metoxi-fenil)-1-metil-urea,
trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-
15 metil-3-p-tolil-urea,
trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-
(4-metoxi-2-metilfenil)-1-metil-urea,
trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-
(2,4-dimetil-fenil)-1-metil-urea,
20 trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-1-
metil-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-urea,
trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-
(3,4-dimetil-fenil)-1-metil-urea,
trans-3-(4-Acetil-fenil)-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-
25 hexiloxi]-ciclohexil)-1-metil-urea,
trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-
(4-cloro-fenil)-1-metil-urea,
trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-1-

67
66

- metil-3-fenil-urea,
- trans-1-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-1-
- metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea,
- trans-1-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3-
- 5 (3,4-dicloro-fenil)-1-metil-urea,
- trans-1-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3-
- (4-bromo-fenil)-1-metil-urea,
- trans-1-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-1-
- metil-3-naftalen-2-il-urea,
- 10 trans-1-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-1-
- metil-3-(4-nitro-fenil)-urea,
- trans-1-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3-
- (4-dimetilamino-fenil)-1-metil-urea,
- trans-1-{4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil}-1-
- 15 metil-3-p-tolil-urea,
- trans-1-{4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil}-3-
- (4-fluoro-fenil)-1-metil-urea,
- trans-1-{4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil}-3-
- (4-bromo-fenil)-1-metil-urea,
- 20 trans-1-{4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil}-3-
- (4-butil-fenil)-1-metil-urea,
- trans-1-{4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil}-1-
- metil-3-p-tolil-urea,
- trans-1-{4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil}-3-
- 25 (4-fluoro-fenil)-1-metilurea,
- trans-1-{4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil}-3-
- (4-bromo-fenil)-1-metilurea,
- trans-1-{4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-1-

- metil-3-p-tolil-urea,
trans-1-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-3-(4-fluoro-fenil)-1-metil-urea,
trans-1-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-3-(4-bromo-fenil)-1-metil-urea,
5 trans-1-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-3-(4-butil-fenil)-1-metil-urea,
Ácido trans-metil-(4-[4-(metil-propil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
10 trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-bromo-N-metil-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-[4-(6-dimetilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida,
15 trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-[4-(6-Dimetilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
20 trans-N-(4-{6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-[4-(6-dietilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-(4-(6-(isopropil-metil-amino)-hexiloxi)-ciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida,
25 trans-4-Bromo-N-metil-N-[4-(6-pirrolidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-bencenosulfonamida,
trans-N-[4-(6-Dietilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-

65⁶⁹

- trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-[6-(Isopropil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohe-
xil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-Metil-N-[4-(6-pirrolidin-1-il-hexiloxi)-
5 ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-4-Cloro-N-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-
hexiloxi}-ciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida,
Ácido trans-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi}-
ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
10 trans-4-Cloro-N-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-
hexiloxi}-ciclohexil)-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-
hexiloxi}-ciclohexil)-bencenosulfonamida,
trans-4-Cloro-N-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-
15 hexiloxi}-ciclohexil)-N-propil-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-
hexiloxi}-ciclohexil)-N-propil-bencenosulfonamida,
trans-4-Cloro-N-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-
hexiloxi}-ciclohexil)-N-(2,4,5-trifluoro-bencil)-
20 bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-
hexiloxi}-ciclohexil)-N-(2,4,5-trifluoro-bencil)-
bencenosulfonamida, *
Ácido trans-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi}-
25 ciclohexil)-carbámico 4-cloro-fenil éster,
Ácido trans-etil-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-
hexiloxi}-ciclohexil)-carbámico 4-cloro-fenil éster,
Ácido trans-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi}-

- ciclohexil)-propil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-{6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 5 Ácido trans-etil-(4-{6-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-bencil-(4-{6-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-(4-{6-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-metil-carbámico bencil éster,
- 10 Ácido trans-alil-(4-{6-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-(4-{6-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster,
- 15 ter,
- Ácido trans-[4-(6-azetidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-etil-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-[4-(6-azetidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-bencil-carbámico bencil éster,
- 20 Ácido trans-[4-(6-azetidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-etil-(4-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-bencil-(4-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-carbámico bencil éster,
- 25 Ácido trans-(4-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-metil-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-alil-(4-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-

- hexiloxi)-ciclohexil)-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-(4-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-(2,4,5-trifluorobencil)-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-etil-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexil-
- 5 oxi)-ciclohexil)-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-bencil-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-metil-carbámico bencil éster,
- 10 Ácido trans-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-(2,4,5-trifluorobencil)-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-etil-[4-(6-morfolin-4-il-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-bencil-[4-(6-morfolin-4-il-hexiloxi)-ciclo-
- 15 hexil]-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-metil-[4-(6-morfolin-4-il-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-alil-[4-(6-morfolin-4-il-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster,
- 20 Ácido trans-[4-(6-morfolin-4-il-hexiloxi)-ciclohexil)-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-etil-[4-(6-pirrolidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-bencil-[4-(6-pirrolidin-1-il-hexiloxi)-
- 25 ciclohexil]-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-metil-[4-(6-pirrolidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-alil-[4-(6-pirrolidin-1-il-hexiloxi)-ciclo-

- hexil]-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-[4-(6-pirrolidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-
(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
5 metil-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
etil-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-alil-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-
ciclohexil}-carbámico bencil éster,
- 10 Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
bencil-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-[4-(6-dimetilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-
15 carbámico bencil éster,
- Ácido trans-[4-(6-dimetilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-etil-
carbámico bencil éster,
- Ácido trans-alil-[4-(6-dimetilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-
carbámico bencil éster,
- 20 Ácido trans-bencil-[4-(6-dimetilamino-hexiloxi)-ciclo-
hexil]-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-[4-(6-Dimetilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-
(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster,
- Ácido trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclo-
25 hexil)-metil-carbámico terc-butil éster,
- Ácido trans-(4-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil)-
metil-carbámico terc-butil éster,
- Ácido trans-(4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-

- metil-carbámico terc-butil éster,
- Ácido trans-(4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-carbámico terc-butil éster,
- trans-4-Cloro-N-etil-N-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-bencenosulfonamida,
- 5 trans-4-Bromo-N-etil-N-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-bencenosulfonamida,
- Ácido trans-[4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 10 Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-{6-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 15 Ácido trans-(4-{5-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentiloxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-[4-(6-dimetilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 20 Ácido trans-[4-(4-dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-[4-(5-dimetilamino-pentiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-{6-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 25 Ácido trans-(4-[4-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-butoxi]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil)-

- metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-{3-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-propoxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-{5-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-pentiloxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 5 Ácido trans-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 10 Ácido trans-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-metil-[4-(4-piperidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-metil-[4-(6-piperidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 15 Ácido trans-metil-[4-(5-piperidin-1-il-pentiloxi)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-[4-(3-dietilamino-propoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 20 Ácido trans-[4-(6-dietilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-[4-(4-dietilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-[4-(5-dietilamino-pentiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 25 Ácido trans-metil-[4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-metil-[4-(6-pirrolidin-1-il-hexiloxi)-ciclo-

- hexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-butoxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 5 Ácido trans-(4-{5-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-pentiloxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-metil-[4-(4-pirrolidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 10 Ácido trans-metil-[4-(5-pirrolidin-1-il-pentiloxi)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-{3-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-propoxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-[4-(5-dimetilamino-pentiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster N-óxido,
- 15 Ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido trans-(4-{5-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- 20 Ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster,
- Ácido trans-(4-{5-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster,
- Ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil)-metil-carbámico 3,4-difluoro-fenil éster,
- 25 Ácido trans-(4-{5-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexil)-metil-carbámico 3,4-difluoro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil)-

- metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-[3-(alil-metil-amino)-propoximetil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-(3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoxi-
- 5 metil)-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-(3-azetidin-1-il-propoximetil)-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propoximetil)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 10 Ácido trans-(4-(3-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-propoximetil)-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-[4-(alil-metil-amino)-butoximetil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-[2-(alil-metil-amino)-etoximetil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 15 trans-N-(4-[3-(Alil-metil-amino)-propoximetil]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- (trans)-N-(4-(3-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoximetil)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-
- 20 bencenosulfonamida,
- trans-N-[4-(3-Azetidin-1-il-propoximetil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-N-Metil-N-[4-(3-piperidin-1-il-propoximetil)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 25 (trans)-N-[4-(2-Dimetilamino-etilsulfanilmetil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-N-[4-(2-Dietilamino-etilsulfanilmetil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

- trans-N-{4-[2-(Alil-metil-amino)-etilsulfanilmetil]-
ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
Ácido trans-{4-(2-dietilamino-etilsulfanilmetil)-ciclo-
hexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 5 Ácido trans-{4-[2-(alil-metil-amino)-etilsulfanilmetil]-
ciclohexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
Ácido trans-{4-[3-(alil-metil-amino)-propilsulfanilmetil]-
ciclohexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
Ácido trans-{4-(2-dimetilamino-etilsulfanilmetil)-ciclo-
10 hexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
Ácido trans-{4-(2-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil-
sulfanilmetil)-ciclohexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil
éster,
Ácido trans-metil-{4-[2-(metil-propil-amino)-etilsulfanil-
15 metil]-ciclohexil}-carbámico 4-cloro-fenil éster,
Ácido trans-{4-[3-(alil-metil-amino)-prop-1-inil]-ciclo-
hexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
Ácido trans-{4-[3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-
inil]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 20 Ácido trans-{4-[3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-
ciclohexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
Ácido trans-metil-{4-[4-(metil-propil-amino)-butoxi]-
ciclohexil}-carbámico 3,4-difluoro-fenil éster,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
25 metil-sulfámico bencil amida,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
metil-sulfámico fenil amida,
Ácido trans-4-[(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclo-

- hexil)-metil-sulfamoiloxi)-metil]-benzoico metil éster,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
metil-sulfámico butil amida,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
5 metil-sulfámico fenetil amida,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
metil-sulfámico furan-2-il-metil amida,
Ácido trans-({4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclo-
hexil)-metil-sulfonilamino)-acético etil éster,
10 Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
metil-sulfámico ciclopropilamida,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
metil-sulfámico 2,2,2-trifluoro-etil amida,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
15 metil-sulfámico benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil amida,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
metil-sulfámico 4-fluorobencil amida,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
metil-sulfámico (4-cloro-fenil)-amida,
20 Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
metil-sulfámico (4-fluoro-fenil)-amida,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
metil-sulfámico (4-bromo²fenil)-amida,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
25 metil-sulfámico (p-tolil)-amida,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
metil-sulfámico (3,4-difluoro-fenil)-amida,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-

- metil-sulfámico (4-trifluorometil-fenil)-amida,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
metil-sulfámico (3-fluoro-fenil)-amida,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
5 metil-sulfámico (4-ciano-fenil)-amida,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
metil-sulfámico (2,4-difluoro-fenil)-amida,
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
metil-sulfámico (4-metoxi-fenil)-amida,
10 Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-
metil-sulfámico (2,5-difluoro-fenil)-amida,
Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclo-
hexil}-metil-sulfámico bencil amida,
Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclo-
15 hexil}-metil-sulfámico fenil amida,
Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclo-
hexil}-metil-sulfámico p-clorofenil amida,
Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclo-
hexil}-metil-sulfámico p-bromofenil amida,
20 Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclo-
hexil}-metil-sulfámico p-metilfenil amida,
Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclo-
hexil}-metil-sulfámico p*-trifluorometilfenil amida)
Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclo-
25 hexil}-metil-sulfámico p-cianofenil amida,
Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclo-
hexil}-metil-sulfámico p-metoxifenil amida,
Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclo-

- hexil}-metil-sulfámico 3,4-difluorofenil amida,
 Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclo-
 hexil}-metil-sulfámico 3-fluorofenil amida,
 Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclo-
 5 hexil}-metil-sulfámico 2,4-difluorofenil amida,
 Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclo-
 hexil}-metil-sulfámico 2,5-difluorofenil amida,
 Ácido trans-{4-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-
 metil-sulfámico fenil amida,
 10 Ácido trans-{4-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-
 metil-sulfámico 3,4-difluorofenil amida,
 Ácido trans-{4-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-
 metil-sulfámico 4-clorofenil amida,
 Ácido trans-{4-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-
 15 metil-sulfámico bencil amida,
 Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-
 metil-sulfámico fenil amida,
 Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-
 metil-sulfámico 3-fluorofenil amida,
 20 Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-
 metil-sulfámico 3,4-difluorofenil amida,
 Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-
 metil-sulfámico 4-clorofenil amida,
 Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-
 25 metil-sulfámico bencil amida,
 Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-
 metil-sulfamoiilamino)-acético etil éster,
 Ácido trans-{4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclo-

- hexil)-metil-sulfámico fenil amida)
- Ácido trans-{4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclo-
hexil)-metil-sulfámico 3-fluoro-fenil amida,
- Ácido trans-[4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclo-
5 hexil)-metil-sulfámico 3,4-difluoro-fenil amida,
- Ácido trans-{4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclo-
hexil)-metil-sulfámico 4-cloro-fenil amida,
- Ácido trans-{4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclo-
hexil)-metil-sulfámico furan-2-ilmetil amida,
- 10 Ácido trans-{4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclo-
hexil)-metil-sulfámico bencil amida,
- Ácido trans-({4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclo-
hexil)-metil-sulfamoiloxi)-acético etil amida,
- trans-1-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3-
15 (2-bromo-4-fluoro-fenil)-1-metil-tiourea,
- trans-1-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3-
(4-bromo-2-metil-fenil)-1-metil-tiourea,
- trans-1-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-1-
metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-tiourea,
- 20 trans-1-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3-
(4-cloro-fenil)-1-metil-tiourea,
- trans-1-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3-
(4-metoxi-fenil)-1-metil-tiourea,
- trans-1-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3-
25 (4-ciano-fenil)-1-metil-tiourea,
- trans-1-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-1-
metil-3-(3-metil-butil)-tiourea,
- trans-1-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3-

- sec-butil-1-metil-tiourea,
trans-1-{4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-1-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-tiourea,
trans-1-{4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-3-(4-ciano-fenil)-1-metil-tiourea,
5 trans-1-{4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-1-metil-3-(3-metil-butil)-tiourea,
trans-1-{4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil}-1-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-tiourea,
10 trans-1-{4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil}-3-(4-ciano-fenil)-1-metil-tiourea,
trans-1-{4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil}-1-metil-3-(3-metil-butil)-tiourea,
trans-1-{4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-1-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-tiourea,
15 Ácido trans-[4-(6-dimetilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster,
Ácido trans-[4-(5-dimetilamino-pentiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster,
20 Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-carbámico bencil éster,
trans-N-{4-[5-(Alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-[5-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, y
25 Ácido trans-[4-[4-(alil-metil-amino)-butil]-ciclohexil]-metil-carbámico 4-clorofenil éster,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- Otros compuestos preferidos de fórmula general (I) son aquellos seleccionados del grupo formado por
- trans-N-[4-(3-Alilamino-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 5 trans-N-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-N-etil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-N-[4-(4-Dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-N-etil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-N-Etil-N-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-butoxi}-ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 10 trans-N-Etil-N-(4-{4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-butoxi}-ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-N-Etil-N-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 15 trans-N-Etil-N-(4-{4-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-N-(4-{4-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-N-etil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-N-[4-(4-Dietilamino-butoxi)-ciclohexil]-N-etil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 20 trans-N-[4-(4-Alilamino-butoxi)-ciclohexil]-N-etil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-N-Etil-N-[4-(4-piperidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 25 trans-N-Etil-N-{4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-ciclohexil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- Ácido trans-[4-(6-dimetilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster,

- Ácido trans-[4-(5-dimetilamino-pentiloxi)-ciclohexil]-
carbámico bencil éster,
- Trans-N-{4-[4-(2-Hidroxi-etilamino)-butil]-ciclohexil}-N-
metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 5 Trans-N-[4-(5-Etilamino-pentil)-ciclohexil]-N-metil-4-
trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-{5-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclo-
hexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida N-óxido,
trans-N-(4-{5-[Etil-(2-fluoro-etil)-amino]-pentil}-
10 ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-[4-(2-diisopropilamino-etoxi)-ciclohexil]-
N-metil-bencenosulfonamida,
Trans-4-Bromo-N-metil-N-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-
ciclohexil]-bencenosulfonamida,
- 15 Trans-4-Bromo-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-ciclohexil]-N-
metil-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-metil-N-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-
ciclohexil]-bencenosulfonamida,
trans-4-Bromo-N-metil-N-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-
20 ciclohexil]-bencenosulfonamida,
Trans-N-[4-(3-Dimetilamino-3-metil-butoxi)-ciclohexil]-N-
metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
Trans-N-(4-[2-(1-Dimetilamino-ciclopropil)-etoxi]-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 25 Trans-N-[4-(5-Dietilamino-5-metil-hexil)-ciclohexil]-N-
metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
Trans-N-(4-[4-(1-Dietilamino-ciclopropil)-butil]-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

- trans-N-[4-(4-Dimetilamino-pentiloxi)-ciclohexil]-N-metil-
4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-
trifluorometil-bencenosulfonamida,
5 trans-N-Metil-N-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-ciclohexil]-4-
trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-[4-(2-Diisopropilamino-etoxi)-ciclohexil]-N-metil-
4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-Metil-N-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-ciclohexil]-4-
10 trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-Metil-N-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-ciclohexil]-4-
trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-Metil-N-[4-(4-piperidin-1-il-pentiloxi)-
ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
15 Ácido trans-[4-(3-dimetilamino-3-metil-but-1-inil)-ciclo-
hexil]-metil-carbámico terc-butil éster,
cis-N-(4-{5-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
Ácido trans-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil}-
20 ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
Ácido trans-(4-{4-(alil-metil-amino)-butil}-ciclohexil)-
metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
Ácido trans-(4-{4-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil}-
ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
25 Ácido trans-(4-{4-(alil-metil-amino)-butil}-ciclohexil)-
metil-carbámico 4-bromo-fenil éster,
Ácido trans-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil}-
ciclohexil)-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster,

- Ácido trans-metil-{4-[4-(metil-propil-amino)-butil]-ciclohexil}-carbámico 4-bromo-fenil éster,
- Ácido trans-[4-(4-dietilamino-butyl)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster,
- 5 Ácido trans-[4-(4-dimetilamino-butyl)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster,
- Ácido trans-metil-[4-(4-piperidin-1-il-butyl)-ciclohexil]-carbámico 4-bromo-fenil éster,
- Ácido trans-metil-{4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-ciclohexil}-carbámico 4-bromo-fenil éster,
- 10 Ácido trans-metil-[4-(4-morfolin-4-il-butyl)-ciclohexil]-carbámico 4-bromo-fenil éster,
- Ácido trans-metil-[4-(4-tiomorfolin-4-il-butyl)-ciclohexil]-carbámico 4-bromo-fenil éster,
- 15 Ácido trans-metil-[4-(4-piperidin-1-il-butyl)-ciclohexil]-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido trans-[4-(4-dimetilamino-butyl)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido trans-metil-[4-(4-tiomorfolin-4-il-butyl)-ciclohexil]-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- 20 Ácido trans-metil-{4-[4-(metil-propil-amino)-butil]-ciclohexil}-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- trans-N-{4-[4-(Alil-metil-amino)-butyl]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 25 trans-N-(4-(4-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butyl)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-N-Metil-N-[4-(4-piperidin-1-il-butyl)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

- trans-N-[4-(4-Dimetilamino-butil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-N-Metil-N-{4-[4-(metil-propil-amino)-butil]-ciclohexil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 5 trans-N-(4-{4-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil}-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- Ácido trans-[4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil]-metil-carbámico 2,4-difluoro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-{5-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexil)-metil-carbámico 2,4-difluoro-fenil éster,
- 10 Ácido trans-(4-{5-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-metil-{4-[5-(metil-propil-amino)-pentil]-ciclohexil}-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 15 Ácido trans-[4-(5-dimetilamino-pentil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-metil-[4-(5-piperidin-1-il-pentil)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-metil-{4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pentil]-ciclohexil}-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 20 Ácido trans-{4-[5-(Ciclopropil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- trans-N-[4-(5-Dietilaminó-pentil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 25 trans-N-(4-{5-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- Ácido (cis){4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,

- Ácido trans-{4-[5-(alilamino)-pentil]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido trans-metil-[4-(5-metilamino-pentil)-ciclohexil]-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- 5 trans-N-[4-(5-Alilamino-pentil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-N-{4-[5-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-pentil]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-N-Metil-N-[4-(5-metilamino-pentil)-ciclohexil]-4-
- 10 trifluorometil-bencenosulfonamida,
- Ácido (trans)-[4-(5-Dimetilamino-pent-1-inil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-clorofenil éster,
- Ácido trans-metil-{4-[5-(metil-propil-amino)-pent-1-inil]-ciclohexil}-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 15 Ácido trans-(4-{5-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pent-1-inil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- trans-N-(4-{3-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-ciclohexil)-N-metil-4trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-N-(4-{3-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-
- 20 ciclohexil)-N-metil-4trifluorometil-bencenosulfonamida,
- Ácido trans-[4-(4-dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster,
- Ácido trans-(4-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi]-ciclohexil)-metil-carbámico isobutil éster,
- 25 Ácido trans-[4-(4-dietilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster,
- Ácido trans-[4-(4-azetidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster,

- Ácido trans-metil-[4-(4-morfolin-4-il-butoxi)-ciclohexil]-carbámico isobutil éster,
- Ácido trans-metil-[4-(4-pirrolidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-carbámico isobutil éster,
- 5 Ácido trans-(4-{4-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-metil-carbámico isobutil éster,
- Ácido trans-metil-{4-[4-(metil-propil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-carbámico isobutil éster,
- Ácido trans-(4-{4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-metil-carbámico isobutil éster,
- 10 Ácido trans-{4-[4-(ciclopropilmetil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico isobutil éster,
- Trans-N-(4-{3-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-ciclohexil)-N-metil-4trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 15 Trans-N-(4-{3-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-ciclohexil)-N-metil-4trifluorometil-bencenosulfonamida,
- Ácido trans-[4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-clorofenil éster,
- Ácido trans-(4-{3-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- 20 inil)-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido trans-metil-[4-(3-piperidin-1-il-prop-1-inil)-ciclohexil]-carbámico 4-clorofenil éster,
- Ácido trans-[4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- 25 metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido trans-metil-{4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil}-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido trans-metil-[4-(3-piperidin-1-il-prop-1-inil)-ciclo-

- hexil]-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido trans-(4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-carbámico 2,4-difluoro-fenil éster,
- Ácido trans-[4-(4-dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-
- 5 carbámico 2,4-difluoro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 2,4-difluoro-fenil éster,
- Ácido trans-metil-[4-(4-morfolin-4-il-butoxi)-ciclohexil]-carbámico 2,4-difluoro-fenil éster,
- 10 Ácido trans-(4-{4-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 2,4-difluoro-fenil éster,
- Ácido trans-metil-[4-[4-(metil-propil-amino)-butoxi]-ciclohexil]-carbámico 2,4-difluoro-fenil éster,
- trans-3,4-Difluoro-N-metil-N-{4-[4-(metil-propil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-bencenosulfonamida,
- 15 trans-N-(4-{4-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-3,4-difluoro-N-metil-bencenosulfonamida)
- trans-2,4-Difluoro-N-metil-N-{4-[4-(metil-propil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-bencenosulfonamida,
- 20 trans-N-(4-{4-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-2,4-difluoro-N-metil-bencenosulfonamida,
- trans-4-Dimetilamino-N-[4-(4-dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-3-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida,
- trans-4-Dimetilamino-N-[4-(4-dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-2-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida,
- 25 Ácido trans-metil-[4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-metil-[4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-

- ciclohexil}-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-[4-(3-dimetilamino-propil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- 5 Ácido trans-(4-{3-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido trans-metil-{4-[3-(metil-propil-amino)-propil]-ciclohexil}-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 10 Ácido trans-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-but-1-inil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- trans-N-(4-{5-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pent-1-inil}-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-N-Metil-N-{4-[5-(metil-propil-amino)-pent-1-inil]-ciclohexil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 15 trans-N-[4-(4-Dimetilamino-but-1-inil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-N-Metil-N-{4-[4-(metil-propil-amino)-but-1-inil]-ciclohexil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 20 trans-N-(4-{4-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-but-1-inil}-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- Ácido trans-metil-{4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil}-carbámico 4-metoxi-fenil éster,
- Ácido trans-metil-{4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil}-carbámico p-tolil éster,
- 25 Ácido trans-(4-{3-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil}-

- metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster N-óxido,
Trans-N-metil-N-{4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-
ciclohexil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-[4-(3-Dimetilamino-prop-1-inil)-ciclohexil]-N-
5 metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-{3-[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
Ácido trans-metil-{4-[4-(metil-propil-amino)-but-1-inil]-
ciclohexil}-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
10 Ácido trans-[4-(4-dimetilamino-but-1-inil)-ciclohexil]-
metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-but-1-inil]-ciclo-
hexil}-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
Ácido Trans-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-but-1-
15 inil)-ciclohexil}-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil
éster,
Ácido trans-metil-{4-[4-(metil-propil-amino)-but-1-inil]-
ciclohexil}-carbámico 4-cloro-fenil éster,
Ácido trans-[4-(4-dimetilamino-but-1-inil)-ciclohexil]-
20 metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-but-1-inil]-ciclo-
hexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
trans-(1E)-N-Metil-N-{4-[3-(metil-propil-amino)-propenil]-
ciclohexil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
25 trans-(1E)-N-[4-(3-Dimetilamino-propenil)-ciclohexil]-N-
metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-(1E)-N-(4-[3-(Alil-metil-amino)-propenil]-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

- trans-(1E)-N-(4-{3-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propenil})-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-Metil-4-nitro-N-[4-(4-piperidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-bencenosulfonamida,
- 5 trans-N-(4-{4-[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida,
trans-N-[4-(4-Dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida,
trans-N-{4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-N-
- 10 metil-4-nitro-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-{4-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida,
trans-N-{4-[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-butoxi]-ciclohexil}-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida,
- 15 Ácido trans-metil-{4-[3-(metil-propil-amino)-propil]-ciclohexil}-carbámico p-tolil éster,
trans-4-Amino-N-metil-N-{4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil}-bencenosulfonamida,
Ácido trans-metil-{4-[3-(metil-propil-amino)-propenil]-ciclohexil}-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- 20 Ácido trans-metil-{4-[3-(metil-propil-amino)-propenil]-ciclohexil}-carbámico 4-cloro-fenil éster,
Ácido trans-(1E)-(4-{3²[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-propenil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 25 Ácido trans-(1E)-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propenil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
trans-4-Cloro-N-metil-N-{4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil}-benzamida,

- trans-3-(4-Cloro-fenil)-1-metil-1-{4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil}-urea,
trans-4-Cloro-N-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-ciclohexil)-N-metil-benzamida,
- 5 trans-3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-ciclohexil)-1-metil-urea,
Ácido trans-[4-(3-dimetilamino-propenil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
Ácido trans-[4-(3-dimetilamino-propenil)-ciclohexil]-metil-
- 10 carbámico 4-cloro-fenil éster,
Ácido trans-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propenil)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster,
trans-4-Cloro-N-metil-N-[4-(3-piperidin-1-il-prop-1-inil)-ciclohexil]-bencenosulfonamida,
- 15 trans-4-Cloro-N-metil-N-{4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil}-bencenosulfonamida,
trans-4-Cloro-N-[4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-{5-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 20 trans-N-(4-[5-(2-Hidroxi-etilamino)-pentil]-ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, y
trans-N-[4-(5-Etilamino-pentil)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida
- 25 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son compuestos de fórmula general (I) particularmente preferidos aquellos seleccionados del grupo formado por
Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-

- metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-
metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- trans-N-[4-(6-Dietilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-
- 5 trifluorometil-bencenosulfonamida,
- Ácido trans-[4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil]-
metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-[2-(alil-metil-amino)-etilsulfanilmetil]-
ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 10 Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil}-
metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-(4-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi]-
ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- trans-N-[4-(3-Alilamino-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-
- 15 trifluorometil-bencenosulfonamida,
- Ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil)-
metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido trans-(4-[5-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil]-
ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- 20 Ácido trans-(4-[5-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil]-
ciclohexil)-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster,
- trans-N-(4-[5-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil]-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- Ácido trans-[4-(4-dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-
- 25 carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil)-
metil-carbámico 4-bromo-fenil éster,
- Ácido trans-(4-[3-(alil-metil-amino)-prop-1-inil]-ciclo-

hexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,

trans-N-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil)-N-

metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

Ácido trans-(4-{3-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-

5 ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster, y

Ácido trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butil]-ciclohexil)-

metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos de fórmula general (I) particularmen-
10 te preferidos aquellos seleccionados del grupo formado por
trans-N-(4-(4-Dimetilamino-but-1-inil)-ciclohexil)-N-metil-
4-trifluorometil-bencenosulfonamida)

Ácido trans-metil-[4-(5-piperidin-1-il-pentil)-ciclohexil]-
carbámico 4-cloro-fenil éster.

15 Ácido trans-metil-[4-(5-metilamino-pentil)-ciclohexil]-
carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,

Ácido trans-(4-{5-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pent-1-
inil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,

trans-N-Etil-N-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-

20 butoxi}-ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-(1E)-N-(4-{3-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propenil}-

ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-4-Bromo-N-[4-(2-diisopropilamino-etoxi)-ciclohexil]-

N-metil-bencenosulfonamida,

25 Ácido trans-metil-[4-(4-piperidin-1-il-butyl)-ciclohexil]-
carbámico 4-bromo-fenil éster,

trans-N-Metil-N-[4-(4-piperidin-1-il-butyl)-ciclohexil]-4-

trifluorometil-bencenosulfonamida,

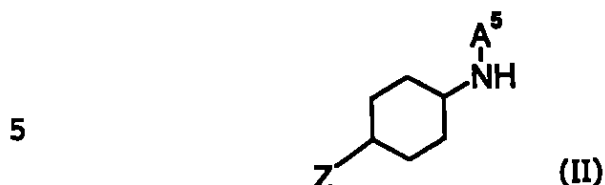
- trans-N-(4-(4-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi)-
ciclohexil)-N-etil-4trifluorometil-bencenosulfonamida,
Trans-4-Bromo-N-metil-N-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-
ciclohexil]bencenosulfonamida,
- 5 trans-N-[4-(4-Dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-N-etil-4-
trifluorometil-bencenosulfonamida,
Ácido trans-metil-(4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-
ciclohexil)-carbámico 4-cloro-fenil éster,
trans-(1E)-N-Metil-N-(4-[3-(metil-propil-amino)-propenil]-
10 ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
trans-N-(4-(4-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-but-1-inil)-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
Trans-N-Metil-N-(4-[4-(metil-propil-amino)-but-1-inil]-
ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, y
- 15 Trans-N-(4-[2-(1-Dimetilamino-ciclopropil)-etoxi]-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más
átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de
20 enantiómeros ópticamente puros o como racematos. La inven-
ción abarca todas estas formas.

Se apreciará que los compuestos de fórmula general
(I) en esta invención pueden derivatizarse en grupos fun-
cionales proporcionando derivados que son capaces de con-
25 vertirse de nuevo en el compuesto de partida in vivo.

La presente invención se refiere también a un proceso
para la fabricación de compuestos como se han definido an-
teriormente, proceso que comprende hacer reaccionar un com-

puesto de fórmula (II)



en donde

- A⁵ tiene el significado dado anteriormente,
- 10 Z es un grupo (A¹, A²,)N-C(A³,A⁴)-(CH₂)_m-V-(CH₂)_n ó HO-(CH₂)_n, en donde A¹, A², A³, A⁴, V, m y n tienen el significado dado anteriormente,
- con ClSO₂-A⁶, ClCOO-A⁶, ClCSO-A⁶, OCN-A⁶, SCN-A⁶, HOOC-A⁶, ó ClSO₂NR¹-A⁶, en donde A⁶ tiene el significado dado anterior-
- 15 mente.

La invención se refiere además a compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente, cuando se fabrican según un proceso como se ha definido anteriormente.

- Tal como se ha descrito, los compuestos de fórmula (I)
- 20 de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la OSC tales como hipercolesterolemia, hiperlipemia, arteriosclerosis, enfermedades vasculares, micosis, infecciones por parásitos y cálculos biliares, y/o el tratamien-
- 25 to o la prevención de tolerancia a glucosa deficiente, diabetes, tumores y/o trastornos hiperproliferativos, preferiblemente para el tratamiento y/o la prevención de la hipercolesterolemia y/o hiperlipemia. Los trastornos hiperproli-

ferativos de la piel y vasculares se tienen en especial consideración como trastornos hiperproliferativos.

La invención se refiere por tanto también a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se ha
5 definido anteriormente y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable

Además, la invención se refiere a compuestos como se han definido anteriormente para su uso como sustancias terapéuticamente activas, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de
10 enfermedades que están asociadas con la OSC tales como hipercolesterolemia, hiperlipemia, arteriosclerosis, enfermedades vasculares, micosis, infecciones por parásitos, cálculos biliares, tumores y/o trastornos hiperproliferativos,
15 y/o el tratamiento y/o la prevención de la tolerancia a glucosa deficiente y la diabetes, preferiblemente para el tratamiento y/o la prevención de la hipercolesterolemia y/o hiperlipemia.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que
20 están asociadas con la OSC tales como hipercolesterolemia, hiperlipemia, arteriosclerosis, enfermedades vasculares, micosis, infecciones por parásitos, cálculos biliares, tumores y/o trastornos hiperproliferativos, y/o el tratamiento
25 to y/o la prevención de la tolerancia a glucosa deficiente y la diabetes, preferiblemente para el tratamiento y/o la prevención de la hipercolesterolemia y/o hiperlipemia, método que comprende la administración de un compuesto como

se ha definido anteriormente a un ser humano o un animal.

La invención se refiere además al uso de compuestos como se han definido anteriormente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la OSC
5 tales como hipercolesterolemia, hiperlipemia, arteriosclerosis, enfermedades vasculares, micosis, infecciones por parásitos, cálculos biliares, tumores y/o trastornos hiperproliferativos, y/o el tratamiento y/o la prevención de la tolerancia a glucosa deficiente y la diabetes, preferible-
10 mente para el tratamiento y/o la prevención de la hipercolesterolemia y/o hiperlipemia.

Además, la invención se refiere al uso de compuestos como se han definido anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enferme-
15 dades que están asociadas con la OSC tales como hipercolesterolemia, hiperlipemia, arteriosclerosis, enfermedades vasculares, micosis, infecciones por parásitos, cálculos biliares, tumores y/o trastornos hiperproliferativos, y/o el tratamiento y/o la prevención de la tolerancia a glucosa
20 deficiente y la diabetes, preferiblemente para el tratamiento y/o la prevención de la hipercolesterolemia y/o hiperlipemia. Tales medicamentos comprenden un compuesto como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) pueden fabricarse por
25 los métodos que se presentan a continuación, por los métodos presentados en los ejemplos o por métodos análogos. Las condiciones de reacción adecuadas para los pasos de reacción individuales son conocidas para los entendidos en la

100⁷⁰⁴

-66-

materia. Los materiales de partida son bien comercialmente disponibles o pueden prepararse por métodos análogos a los presentados en los ejemplos o por métodos conocidos en el campo.

5

..

*

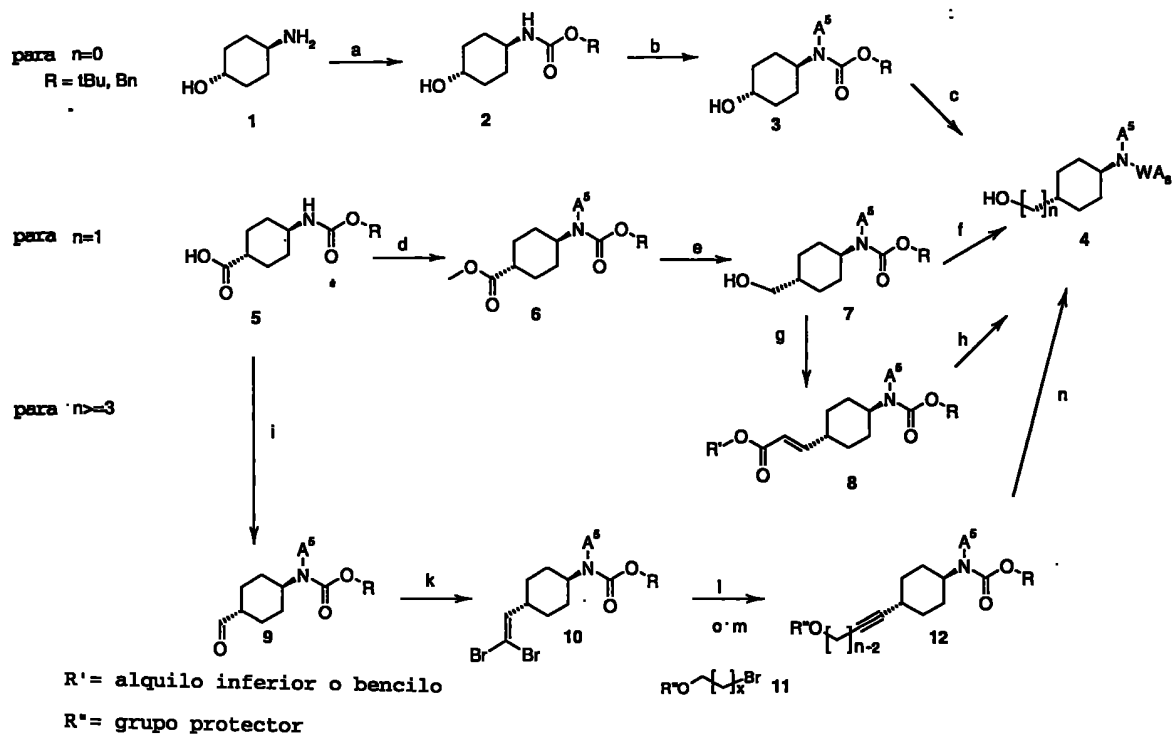
.

.

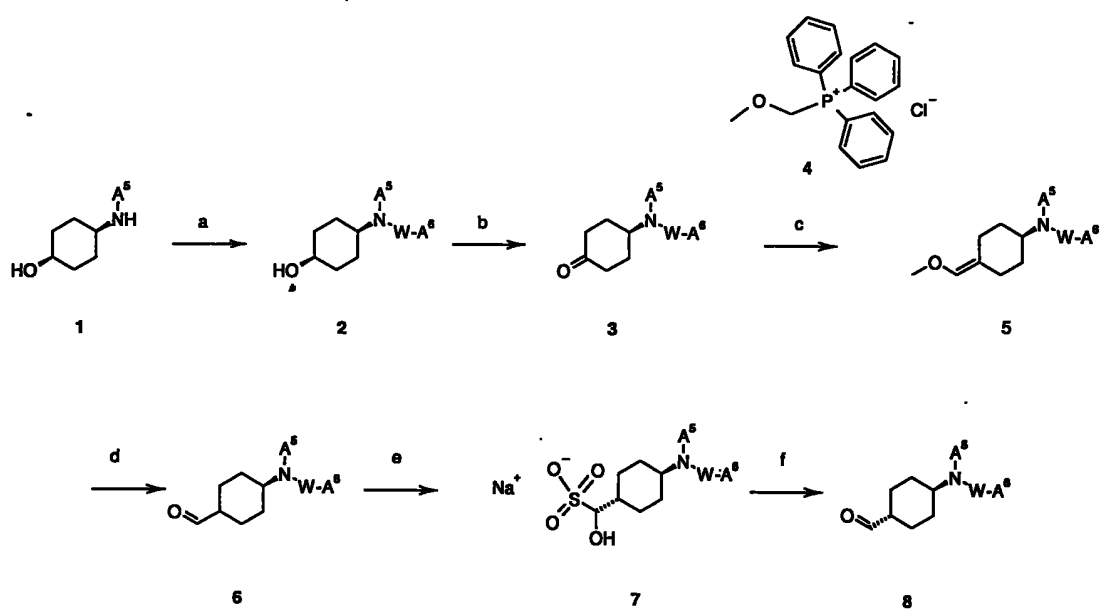
.

.

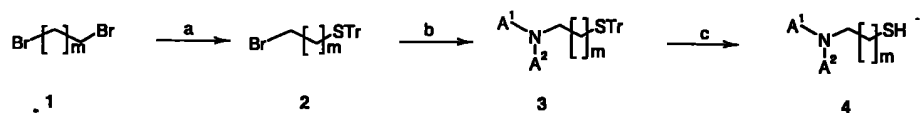
Esquema 1a



Esquema 1b



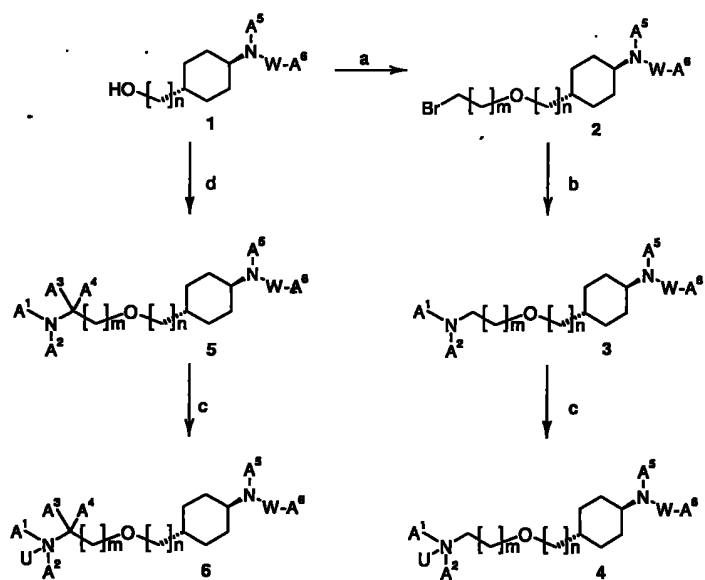
Esquema 2



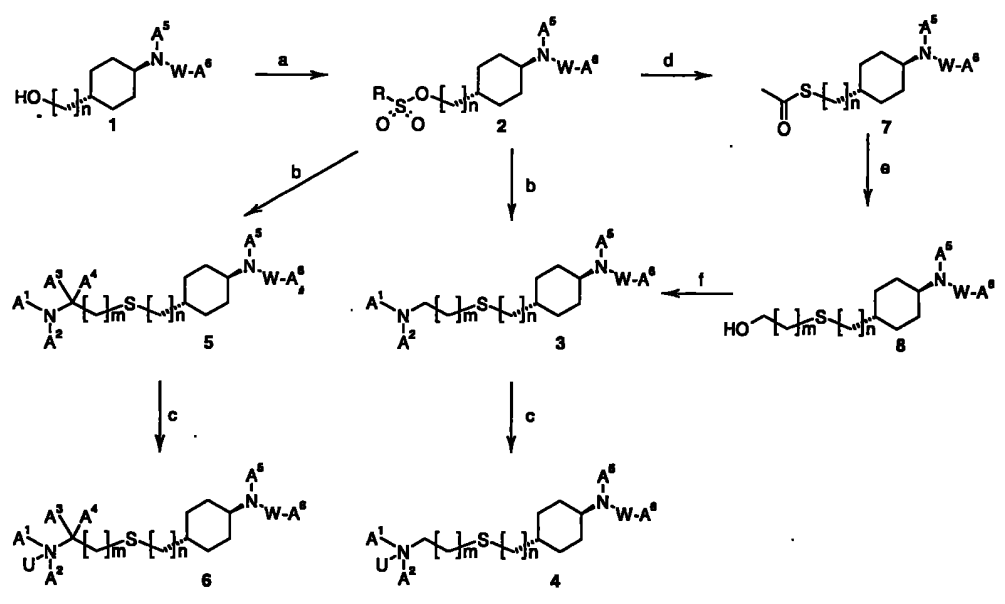
Tr= tritilo

104

Esquema 3



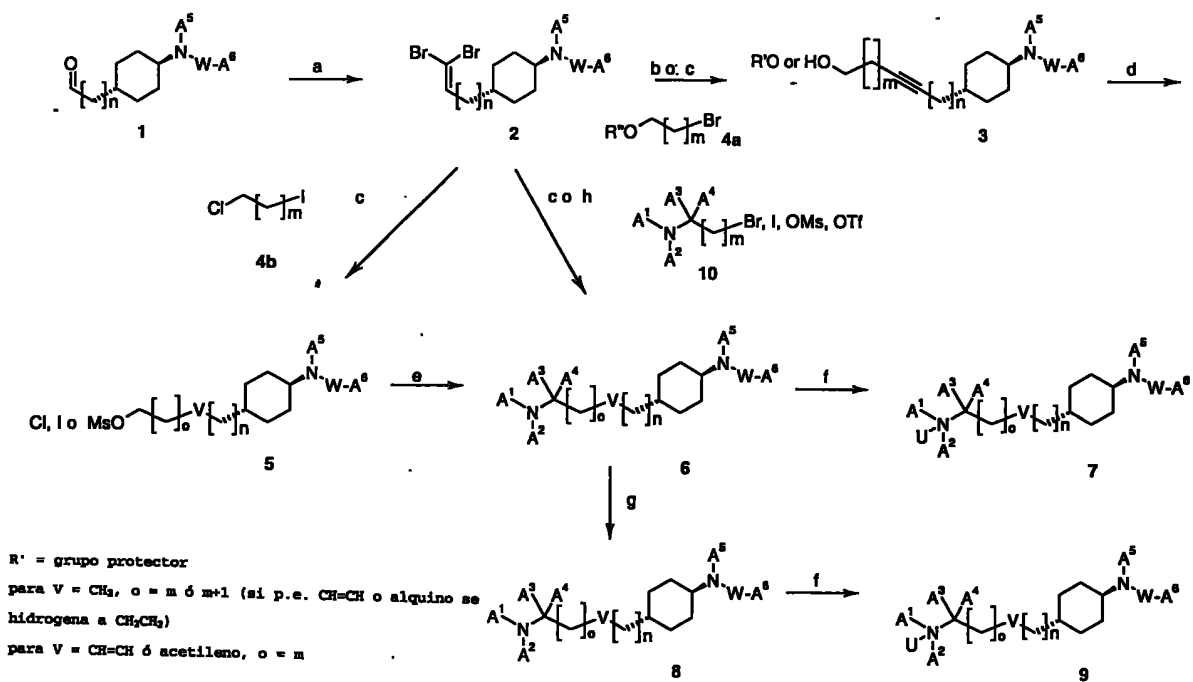
Esquema 4



71



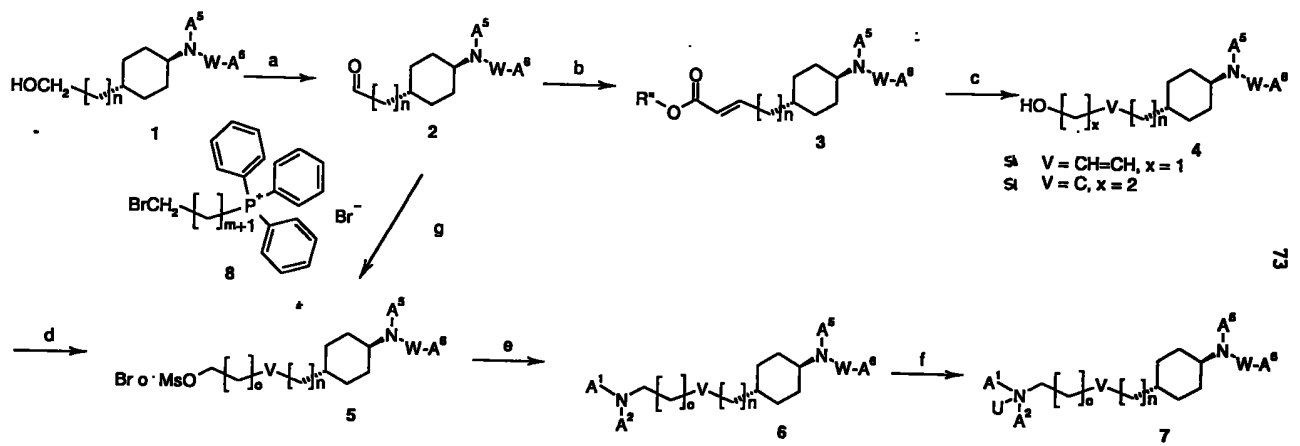
Esquema 5



72

106

Esquema 6

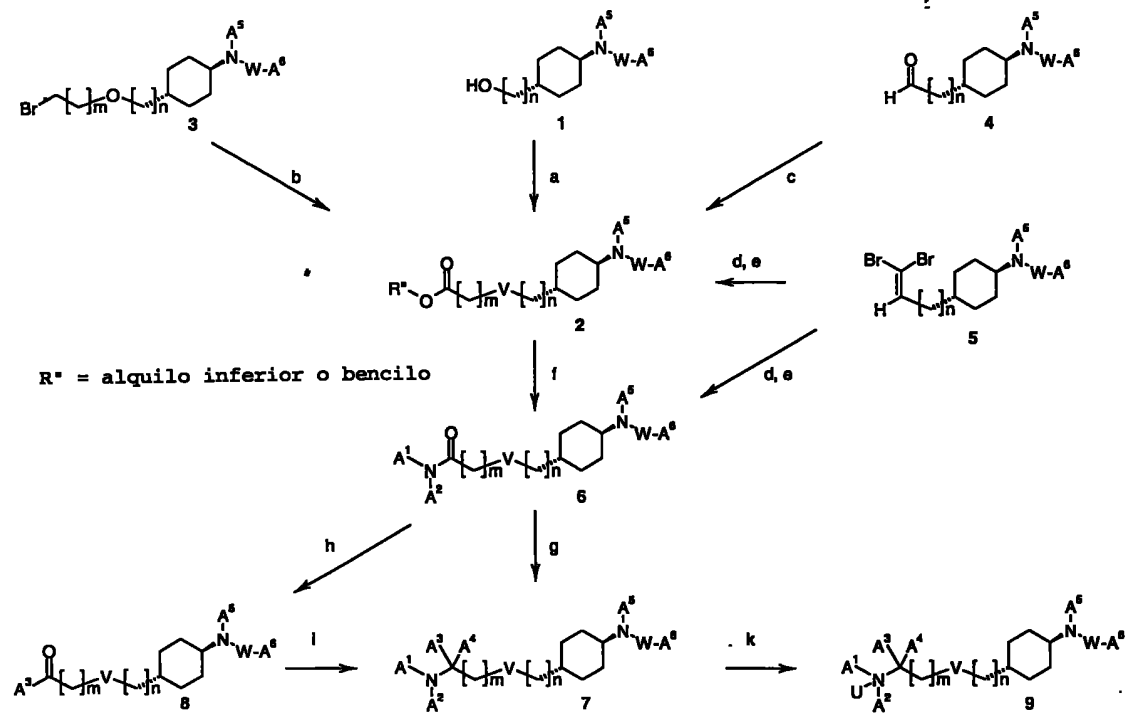


$\text{R}^s =$ alquilo inferior o bencilo

para $\text{V} = \text{CH}_2$, $o = m$ ó $m+1$ (si p.e. $\text{CH}=\text{CH}$ se hidrogena a CH_2CH_2)

para $\text{V} = \text{CH}=\text{CH}$, $o = m$

Esquema 7



74

Esquema 1a

La preparación de los materiales de partida para los derivados de aminociclohexilo de fórmula (I) en que V es O ó S se muestra en el esquema 1a.

5 Para los compuestos con $n=0$, la síntesis se inicia a partir de trans-4-aminociclohexanol 1 que se convierte al derivado -Z o al derivado BOC 2 p.e. ZCl , Na_2CO_3 , THF, H_2O ó $(BOC)_2O$, $iPrOH$, CH_2Cl_2 , respectivamente (paso a). La reducción con hidruro de litio y aluminio proporciona trans-4-
10 metilaminociclohexanol que o bien se protege con BOC para dar el compuesto 3 o se convierte directamente en el derivado A^6W deseado 4 utilizando uno de los métodos descritos más adelante para el compuesto 3 ó 5 en el esquema 3. Si es necesario, el derivado de aminociclohexanol puede tratarse
15 con hexametildisilazano a reflujo, antes de la introducción de la porción A^6W . Alternativamente, el residuo A^5 puede introducirse vía alquilación utilizando hidruro sódico y un derivado reactivo de alquilo o arilalquilo (paso b). La desprotección de BOC (TFA, CH_2Cl_2) o la desprotección de Z-
20 (hidrogenación) seguida de tratamiento con derivados de A^6W proporciona compuestos de fórmula 4.

Para $n=1$, el material de partida es el ácido (trans)-4-terc-butoxicarbonil amino-ciclohexano-carboxílico 5. Éste se convierte al derivado 6 por formación de éster (p.e.
25 carbonil-diimidazol, metanol en THF) y alquilación directa utilizando hidruro sódico y un derivado de alquilo o arilalquilo reactivo (paso d). La reducción con hidruro de litio y aluminio proporciona el alcohol protegido 7.

Para $n=2$, el material de partida es el ácido trans-4-aminociclohexil acético (puede obtenerse a partir de ácido 4-nitrofenil acético de acuerdo con Karpavichyus, K. I.; Palaima, A. I.; Knunyants, I. L.; BACCAT; Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.); EN; 29; 1980; 1689-1694; IASKA6; Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.; RU; 10; 1980; 2374-2379 o T.P. Johnston et al. Journal of Medicinal Chemistry, 1977, Vol, No.2, 279-290.) que puede convertirse en el correspondiente alcohol siguiendo el protocolo para los compuestos 5 a 7.

Para $n \geq 3$, el material de partida es el ácido (trans)-4-terc-butoxycarbonil aminociclohexano-carboxílico 5. La elongación de la cadena puede conseguirse utilizando métodos conocidos en el campo o como se describe más adelante:

Para la elongación C_2 : la oxidación de Swern del alcohol 7 al correspondiente aldehído seguida de reacción de Horner-Emmons con acetato de trietil fosfonio, metanolato sódico en etanol proporcionó el éster insaturado 8. Éste se sometió a hidrogenación con paladio sobre carbono al 10% en metanol y reducción con hidruro de litio y aluminio en THF para dar el alcohol con la cadena elongada 4. Esta secuencia puede repetirse para obtener el alcohol con elongación C_4 4.

Para la elongación de C_2 hasta $C_{(n-1)}$ puede utilizarse la metodología de Corey-Fuchs: por lo tanto, el ácido 5 se convierte en el derivado de Weinreb por tratamiento con hidrocloreuro de N,O-dimetil-hidroxiloamina con EDCI y HOBT en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente el cual se reduce mediante

hidruro de litio y aluminio al correspondiente aldehído 9 (paso i). Este aldehído 9 puede tratarse con trifenilfosfina, tetrabromometano y trietilamina en CH_2Cl_2 de 0°C a TA para dar el derivado 2,2-dibromo-vinil 10. El reordenamiento con nBuLi (aprox. 1,6 M en hexano) en THF a -78°C , seguido de la reacción con formaldehído (-78°C a TA) proporciona el alcohol propargílico [paso l, siguiendo las condiciones descritas: Marshall, James A.; Bartley, Gary S.; Wallace, Eli M. Total Synthesis of the Pseudopterane (-) Kallolide B, the Enantiomer of Natural (+)-Kallolide B. J. Org. Chem. (1996), 61(17), 5729-5735, y Baker, Raymond; Boyes, Alastair L.; Swain, Christopher J. Synthesis of talaromycins A, B, C, y E. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1990), (5), 1415-21.], a partir del cual puede obtenerse el derivado propanol 4 por hidrogenación con Pd/C 10%.

Para cadenas laterales más largas, el reordenamiento se lleva a cabo con n-BuLi (aprox. 1,6 M en hexano) en THF a -78°C en la forma antes descrita, seguido por adición de un cosolvente como el DMPU y la reacción con 1-bromoalcoholes O-protegidos 11 (paso m; p.e. 1-bromo-n-tetrahidropiranioloxialcano) para dar los compuestos O-protegidos 12. 12 pueden convertirse a los derivados alcohólicos por hidrogenación con Pd/C 10% seguido de desprotección para dar los derivados 4.

Si WA^6 es un grupo protector, éste puede escindirse en la forma descrita para el derivado 3 y las porciones WA^6 finales pueden introducirse como se ha descrito para los compuestos del esquema 3.

Esquema 1b:

El esquema 1b describe la síntesis del bloque de síntesis trans-aldehído 8 puro. El 4-aminociclohexanol A⁵ sustituido 1 se convierte en el derivado Z- o el derivado W-A⁶ 2 (p.e. ZCl, Na₂CO₃, THF, H₂O o introducción de W-A⁶ ver esquema 3) (paso a). La oxidación con TEMPO (2,2,6,6-Tetrametilpiperidina 1-oxil, radical) y hipoclorito sódico proporciona la cetona 3 (paso b). La reacción de Wittig con cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio 4 en THF y t-butóxido potásico como base proporciona el enoléter 5 (paso c), el cual se hidroliza con 1N HCl en THF a reflujo (paso d). El aldehído crudo 6 (en forma de mezcla cis/trans) puede isomerizarse vía aducto con bisulfito 7 (con pirosulfito disódico en agua/TBME, paso e). El aducto con bisulfito 7 15 puede a continuación convertirse en el trans-aldehído puro 8 con Na₂CO₃ acuoso en agua/TBME (paso f).

Esquema 2:

El esquema 2 muestra la síntesis de los aminotioles 4 que se utilizan para la síntesis de compuestos con espaciadores tioéter. El trifenilmetanotiol se desprotona con NaH 20 en DMA y se hace reaccionar con α,ω-dihaloalcano en DMA (paso a). El tratamiento con la amina A¹A²NH proporciona la amina S-protégida 3 (paso b). La desprotección del grupo tiol puede conseguirse por tratamiento con 25 TFA/triisopropilsilano en CH₂Cl₂ de 0°C a TA para dar el aminotiol 4 (paso c).

Esquema 3:

La síntesis de derivados éter de fórmula (I) se mues-

tra en el esquema 3. Para la preparación de derivados con $n=0$, el derivado de aminociclohexanol 1 puede tratarse en condiciones de transferencia de fase p.e. α,ω -dihaloalcanos, NaOH, $n\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ para dar el bromuro 2. Para $n>0$, el derivado de alcohol 1 puede tratarse con α,ω -dihaloalcano (para alcanos C_4 o más largos) en presencia de NaH en DMF de 0°C a TA para dar el bromuro 2. Para alcanos más cortos el método elegido es la generación in situ del haloalcano-triflato (a partir del correspondiente haloalcohol con anhídrido trifluorometansulfónico/2,6-di-terc-butilpiridina en CH_2Cl_2 a 0°C). Este haloalcano-triflato se hace reaccionar a continuación con el alcohol 1 con 2,6-di-terc-butilpiridina como base en nitrometano a 60°C para dar el bromuro 2 [siguiendo un procedimiento de Belostotskii, Anatoly M.; Hassner, Alfred. Synthetic methods. 41. Etherification of hydroxysteroids via triflates. Tetrahedron Lett. (1994), 35(28), 5075-6].

La aminación del bromuro 2 con la amina $\text{A}^1\text{A}^2\text{NH}$ en DMA o DMF, a TA o en MeOH de TA a reflujo, proporciona la amina final 3, opcionalmente puede añadirse DBU. La amina 3 puede convertirse en una sal o en el N-óxido 4 utilizando una mezcla de aducto de peróxido de hidrógeno y urea y anhídrido ftálico en CH_2Cl_2 a TA.

Si A^6W en 2 es un grupo protector, éste puede escindirse utilizando TFA en CH_2Cl_2 para los grupos BOC o por hidrogenación en metanol/HCl con Pd/C para los grupos Z. La sal de amonio resultante (no mostrado) puede tratarse según uno de los procedimientos descritos a continuación para obtener

el derivado A^6W apropiado, que se hace reaccionar a continuación con un exceso de la amina A^1A^2NH en DMA o DMF, a TA opcionalmente con DBU o en MeOH de TA a reflujo, para dar la amina final 3.

5 Alternativamente, el alcohol 1 puede convertirse en la amina 5 mediante la unión del fragmento previamente construido $A^1A^2NC(A^3A^4)(CH_2)_n-OH$, que puede sintetizarse por métodos conocidos, al mesilato/halogenuro del derivado 1 utilizando condiciones alquilantes (paso d). La amina 5 puede
10 convertirse en su sal o el N-óxido 6 tal como se ha descrito anteriormente (paso c).

Finalmente, el patrón de sustitución para A^6 en el producto 5 puede manipularse: p.e. hidrólisis de un grupo aceto
15 tilo a un NH_2 . Además el patrón de sustitución de A^1 o A^2 puede modificarse, p.e. tratamiento de hidroxietilamina con DAST.

Si A^6W en 3 ó 5 es un grupo protector puede escindirse previamente a la formación de una sal o N-óxido utilizando TFA en CH_2Cl_2 para los grupos BOC o por hidrogenación en
20 metanol con Pd/C para los grupos Z. La amina resultante (no mostrado) puede tratarse de acuerdo con uno de los procedimientos siguientes para obtener el derivado A^6W apropiado 3 ó 5.

a) Sulfonamidas: La sulfonilación de las aminas se lleva
25 a cabo en dioxano o CH_2Cl_2 con base de Huenig y un cloruro de sulfonilo durante una noche a TA, para dar la sulfonamida 3 ó 5.

b) Carbamatos: Las aminas pueden hacerse reaccionar con

- A⁶OCOCl/base de Huenig en dioxano o CH₂Cl₂. Alternativamente, los cloroformatos pueden prepararse in situ por tratamiento de A⁶OH con Cl₃COCl en presencia de quinolina seguido de reacción con las aminas en presencia de base de Huenig.
- 5
- c) Tiocarbamatos: Las aminas pueden hacerse reaccionar con A⁶OCSCl en dioxano.
- d) Ureas: Las aminas pueden hacerse reaccionar con isocianato en dioxano a temperatura ambiente.
- 10 e) Tioureas: Las aminas pueden hacerse reaccionar con isotiocianato en dioxano a temperatura ambiente.
- f) Amidas: Las aminas pueden hacerse reaccionar con A⁵COCl/base de Huenig en CH₂Cl₂, A⁶COOH/EDCI/DMAP (vía formación del anhídrido simétrico, y subsiguiente adición de la amina de partida de -10°C a temperatura ambiente) o alternativamente con A⁶COOH/EDCI/DMAP o A⁶COOH/base de Huenig o NMM/EDCI/HOBT en DMF, dioxano o CH₂Cl₂ a temperatura ambiente.
- 15
- g) Sulfamidas: Las aminas pueden hacerse reaccionar con cloruros de sulfamoilo en dioxano en presencia de un exceso de trietilamina para dar la sulfamida 3 ó 5. Los cloruros de sulfamoilo pueden prepararse a partir de A⁶NH₂ y ácido clofosulfónico en CH₂Cl₂ de 0°C a temperatura ambiente seguido de reacción con PCl₅ en tolueno a 75°C. Alternativamente, los cloruros de sulfamoilo pueden sintetizarse en acetonitrilo con A⁶NH₂ y cloruro de sulfurilo de 0°C a 65°C.
- 20
- 25

Esquema 4:

El esquema 4 muestra la síntesis de derivados tioéter de fórmula I en donde V es S. Para los compuestos en que n es 0, la mesilación se lleva a cabo con inversión (condiciones de Mitsunobu paso a). Para los compuestos con n>0, el alcohol 1 puede mesilarse con cloruro de metanosulfonilo en piridina en presencia de DMAP de 0°C a TA para dar el sulfonato 2 (paso a). A continuación el sulfonato 2 es tiolado con el correspondiente A¹A² aminoalcanotiol (de forma análoga a los métodos descritos en el contexto del esquema 2) con NaH como base en DMF de 0°C a TA para dar el compuesto final 3 ó 5, respectivamente (paso b).

Otra estrategia para la síntesis del tioéter 3, que abre la posibilidad de variar al final el extremo A¹A² amina, se muestra en los pasos d-f. El sulfonato 2 se trata con tioacetato potásico en DMF a 100°C para dar el tioacetato 7. La desprotección con 1N LiOH en etanol y alquilación con haloalcohol proporciona el alcohol 8. El alcohol 8 se trata con cloruro de metanosulfonilo en piridina en presencia de DMAP de 0°C a TA para dar el mesilato/cloruro que puede ser aminado con la correspondiente A¹A² amina en presencia de NaI en DMA para dar la amina final 3. Si WA⁶ es un grupo protector éste puede escindirse y la amina resultante puede convertirse en el derivado W⁶ deseado empleando uno de los métodos descritos para los compuestos 3 y 5 en el esquema 3.

Finalmente, el patrón de sustitución para A⁶ puede manipularse: p.e. hidrólisis de un grupo acetilo a un NH₂.

Además el patrón de sustitución de A¹ o A² puede modificarse, p.e. tratamiento de hidroxietilamina con DAST.

Las aminas 3 ó 5 pueden convertirse opcionalmente en una sal o en el N-óxido 4 ó 6 (paso c, con p.e. aducto de 5 peróxido de hidrógeno y urea y anhídrido ftálico en CH₂Cl₂ a TA).

Esquema 5:

En el esquema 5 se describe la síntesis de C-análogos aminociclohexanos de estructura general I en donde V es -
10 CH₂-, -CH=CH- o -C≡C-. La síntesis se inicia a partir del aldehído 1 que puede obtenerse a partir del ácido (trans)-4-terc-butoxicarbonil amino-ciclohexano-carboxílico (ver esquema 1a, compuesto 9) o a partir del correspondiente alcohol (compuesto 4, esquema 1a) por oxidación de Swern.
15 La extensión de la cadena lateral se efectúa por aplicación del método de Corey-Fuchs. El aldehído 1 se trata con tri-fenilfosfina, tetra-bromo-metano y trietilamina en CH₂Cl₂ de 0°C a TA para dar el 2,2-Dibromo-vinil derivado 2. El reordenamiento con n-BuLi (aprox. 1,6 M en hexano) en THF a -
20 78°C, seguido de reacción con formaldehído (-78°C a TA; paso b) conduce al alcohol propargílico 3 [siguiendo condiciones descritas en: Marshall, James A.; Bartley, Gary S.; Wallace, Eli M. Total Synthesis of the Pseudopterane (-)-Kallolide B, the Enantiomer of Natural (+)-Kallolide B. J. Org. Chem. (1996), 61(17), 5729-5735; y Baker, Raymond; Boyes, Alastair L.; Swain, Christopher J. Synthesis of talaromycins A, B, C, y E. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1990), (5), 1415-21.].

Para cadenas laterales más largas, el reordenamiento del dibromoalqueno 2 se lleva a cabo con nBuLi (aprox. 1,6 M en hexano) en THF a -78°C tal como se ha descrito anteriormente, seguido de la adición de un cosolvente tal como

5 DMPU y reacción con los 1-bromo-alcoholes O-protegidos 4a (p.e. 1-bromo-n-tetrahidro-piraniolxialcano) para dar los compuestos 3 O-protegidos que pueden desprotegerse al correspondiente derivado alquino 3 en MeOH a 50-60°C en presencia de una cantidad catalítica de tolueno-4-sulfonato de

10 piridinio (paso c). Alternativamente, la elongación la cadena lateral del dibromoalqueno 2 puede realizarse también con el yoduro de cloroalcano 4b ($m > 1$) en las mismas condiciones descritas anteriormente para dar directamente el cloruro 5. El cloruro 5 se convierte a continuación vía el

15 yoduro 5 (reacción de Finkelstein) a la amina 6 como se describe a continuación.

La mesilación del alcohol 3 con cloruro de metanosulfonilo, piridina y DMAP en CH_2Cl_2 de 0°C a TA, proporciona el mesilato 5 que puede convertirse en la amina 6 en DMA o

20 MeOH a TA o a 50-70°C con un exceso de la correspondiente amina NHA^1A^2 (paso e).

Si A^6W es un grupo protector, puede escindirse previamente a la formación de una sal o N-óxido utilizando TFA en CH_2Cl_2 para los grupos BOC o por hidrogenación en metanol

25 con Pd/C para los grupos Z. La amina resultante (no mostrado) puede tratarse de acuerdo con uno de los procedimientos descritos para el esquema 3 proporcionando el derivado A^6W apropiado.

Opcionalmente la introducción de la porción A⁶W deseada puede realizarse en una etapa anterior, p.e. el derivado 2 o el derivado 3 O-protégido o el mesilato, cloruro o yoduro 5 para permitir una optimización del extremo NA¹A² en el paso final e.

Para obtener los compuestos 6 en que A³ y/o A⁴ no es H y m>0, los compuestos 2 pueden hacerse reaccionar con los compuestos 10 en las mismas condiciones descritas para el paso c. Los bloques de síntesis 10 pueden prepararse por métodos conocidos. Para la introducción del grupo (A¹,A²)N-C(A³,A⁴)- en donde A³ y/o A⁴ no es H y m=0, se ha de seguir un procedimiento en dos pasos: en primer lugar el reordenamiento con n-BuLi (aprox. 1,6 M en hexano) en THF a -78°C, seguido de reacción con el correspondiente aldehído (A³ ó A⁴-COH) o cetona (A³COA⁴, de -78°C a TA) conduciendo al alcohol propargílico A³A⁴ sustituido que puede transformarse en un fosfoéster o un cloruro (no mostrado) y hacerse reaccionar con la (A¹,A²)-amina deseada en presencia de Tetra-kis(trifenilfosfina)paladio (para el fosfoéster) o Cu(I)Cl/Cu bronce y base de Huenig para el cloruro para dar el compuesto 6 A³A⁴-sustituido deseado (paso h). (ver: Bartlett, Paul A.; McQuaid, Loretta A. Total synthesis of (±)-metil shikimate y (±)-3-phosphoshikimic acid. J. Am. Chem. Soc. (1984), 106(25), 7854-60 y Cooper, Matthew A.; Lucas, Mathew A.; Taylor, Joanne M.; Ward, A. David; Williamson, Natalie M. A convenient method for the aromatic amino-Claisen rearrangement of N-(1,1-disubstituted-allyl)anilines. Synthesis (2001), (4), 621-625.)

Los compuestos en que V es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$ pueden obtenerse por hidrogenación del compuesto 6 con Pt/C (proporciona el análogo saturado 8) o por hidrogenación con otros métodos conocidos (proporciona el análogo con doble enlace 8). Alternativamente, el grupo alquino puede reducirse ya en una etapa anterior p.e. el alcohol 3 (p.e. la reducción con LAH- para $m = 0$, proporciona V = $\text{trans-CH}=\text{CH}-$ o la hidrogenación con Pt/C o $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ proporciona V = CH_2CH_2-), y el compuesto resultante puede transformarse adicionalmente a los compuestos finales 8 y/o 9.

Finalmente, el patrón de sustitución para A^6 puede manipularse en la amina 6 ó 8: p.e. hidrólisis de un grupo acetilo a un NH_2 . Además el patrón de sustitución de A^1 o A^2 puede modificarse, p.e. tratamiento de hidroxietilamina con DAST.

Las aminas 6 y 8 pueden convertirse en una sal o, como se describe en el paso f, en el N-óxido 7 y 9, respectivamente, utilizando una mezcla de aducto de peróxido de hidrógeno y urea y anhídrido ftálico en CH_2Cl_2 a TA.

Esquema 6:

La síntesis de C-análogos en donde V es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$ se muestra en el esquema 6. El alcohol 1 (ver síntesis del alcohol 4 en el Esquema 1a) puede transformarse en el aldehído 2 vía oxidación de Swern. Alternativamente, el alcohol 1 puede tosilarse (cloruro de tosilo en piridina) seguido de tratamiento con NaCN (en DMF a 100°C) y reducción con DIBALH (-78°C a TA en THF) para dar el aldehído C1-elongado 2. La reacción de Horner-Emmons con trietil fosfonoacetato,

metanolato sódico en etanol, proporciona el éster insaturado 3 (paso b). El éster 3 puede reducirse directamente al alcohol insaturado 4 (V es $-\text{CH}=\text{CH}-$, $x=1$) o bien puede hidrogenarse con 10% Pd/C en metanol y reducirse con hidruro de litio y aluminio en THF al alcohol saturado 4 (V es $-\text{CH}_2-$, $x=2$). El alcohol es mesilado con cloruro de metano sulfonilo, trietilamina en CH_2Cl_2 para dar el mesilato 5 (paso d) que se trata con la amina deseada $\text{A}^1\text{A}^2\text{NH}$ para dar el derivado 6 (paso e). Tal como se ha descrito para los esquemas anteriores, para los casos en que A^6W es un grupo protector (BOC o 2), éste puede escindirse e introducirse la porción A^6W apropiada utilizando los métodos mostrados en el esquema 3.

Finalmente, el patrón de sustitución para A^6 en la amina 6 puede manipularse: p.e. hidrólisis de un grupo acetilo a un NH_2 . Además el patrón de sustitución de A^1 o A^2 puede modificarse, p.e. tratamiento de hidroxietilamina con DAST.

Las aminas 6 pueden convertirse en una sal o, como se describe en el paso f, en el N-óxido 7 utilizando una mezcla de aducto de peróxido de hidrógeno y urea y anhídrido ftálico en CH_2Cl_2 a TA. .

Alternativamente la cadena lateral puede introducirse directamente mediante tratamiento del aldehído 2 vía reacción de Wittig para dar el bromuro 5 (paso g; el aldehído 2 y la sal de Wittig 8 se calentaron a reflujo en presencia de K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en 2-metil-2-butanol). El bromuro 5 puede transformarse directamente en la amina 6 o el N-óxido 7 tal como se ha descrito anteriormente. Para los casos en que A^6W

es un grupo protector (BOC o Z), éste puede escindirse (esto es, primero hidrogenación selectiva del doble enlace con Pt/C, H₂ en tolueno seguida de la escisión de la protección Z con HBr (33% en ácido acético) en la etapa de 5 ó 6 y
5 puede introducirse la porción A⁶W apropiada utilizando los métodos mostrados en el esquema 3.

Esquema 7:

Otra estrategia para la introducción de la cadena lateral sustituida se muestra en el esquema 7. Se inicia con
10 la unión de un éster de ácido ω-hidroxycarbónico vía el triflato generado in situ, de forma análoga a Belostotskii, Anatoly M.; Hassner, Alfred. Synthetic methods. 41. Etherification of hidroxisteroids via triflates. Tetrahedron Lett. (1994), 35(28), 5075-6(paso a). Alternativamente, el
15 éster 2 puede prepararse a partir del bromuro 3 (síntesis de acuerdo con el esquema 3) por tratamiento con p.e. acetocianhidrina en acetonitrilo, seguido de una reacción de Pinner y hidrólisis del imidato al correspondiente éster (paso b).

20 Para V= CH=CH, el éster 2 o su correspondiente ácido pueden prepararse a partir del aldehído 4 (síntesis descrita en el esquema 6) por tratamiento con el correspondiente reactivo de Wittig Ph₃P(CH₂)_{n+1}CO₂R/H. Para V=C, la hidrogenación del producto de Wittig en condiciones estándar proporciona el producto saturado 2.
25

Para V= CC, el éster 2 o la amida 6 puede obtenerse a partir del dibromoderivado 5 (síntesis de acuerdo con el esquema 5) por reordenamiento con n-BuLi (aprox. 1,6 M en

hexano) en THF a -78°C , seguido de reacción con cloroformiato o cloruro de dimetilcarbamoilo (-78°C a TA; paso d). Para cadenas laterales más largas, el reordenamiento del dibromoalqueno 5 puede llevarse a cabo con n-BuLi (aprox. 1,6 M en hexano) en THF a -78°C en la forma antes descrita, seguida de adición de un cosolvente tal como DMPU y reacción con un 1-bromoalquiloalcohol protegido adecuado $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$, seguido de oxidación para dar el compuesto 2 en forma de ácido (paso e).

10 La saponificación del éster 2 utilizando condiciones estándar p.e. LiOH en EtOH, MeOH o THF, seguida de tratamiento con NHA^1A^2 , EDCI, HOBT y un base como la base de Huenig, NEt_3 , NMM en CH_2Cl_2 , DMF, DMA o dioxano proporciona la amida 6. La amida 6 puede transformarse en la amina 7
15 ($\text{A}^3, \text{A}^4 = \text{Me}$) por reacción con bromuro de metilmagnesio, ZrCl_4 en THF a baja temperatura (ver Stephen M. Denton, Anthony Wood, A Modified Bouveault Reaction for the Preparation of α, α -dimethylamines from Amides, Synlett 1999, 1, 55-56.) o por tratamiento con otros reactivos de grignard
20 en presencia de ZrCl_4 o $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (ver V. Chalinski, A. de Meijere, A versatile New Preparation of Cyclopropylamines from acid dialkylamides, Angew.Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, No4, 413-4.).

Para $\text{A}^1 = \text{Me}$, $\text{A}^{2'} = \text{OMe}$, la amida 3 puede tratarse con un
25 reactivo de grignard A^3MgX para dar la correspondiente cetona 8. La alquilación reductiva de la cetona 8 por tratamiento con NHA^1A^2 en presencia de tetraisopropil ortotitanato, seguido de reducción con NaCNBH_3 en etanol proporciona

X25
124

la amina 7 (ver: R. J. Mattson, K. M. Pham, D. J. Leuck, K.A. Cowen, J.O.C. 1990,55,2552-4.).

La amina 7 puede convertirse en una sal o en el N-óxido 9 utilizando una mezcla de aducto de peróxido de hidrógeno y urea y anhídrido ftálico en CH_2Cl_2 a TA.

Si A^6W es un grupo protector, éste puede escindirse previamente a la formación de una sal o N-óxido, utilizando TFA en CH_2Cl_2 para los grupos BOC o por hidrogenación en metanol con Pd/C para los grupos Z. La amina resultante (no
10 mostrado) puede tratarse de acuerdo con uno de los procedimientos antes descritos (esquema 3) para obtener el derivado A^6W apropiado.

Pueden obtenerse los derivados de cis- o trans-aminociclohexano puros bien por separación de las mezclas
15 utilizando HPLC o utilizando materiales de partida estereoquímicamente definidos.

Con el fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula I y sus sales se llevaron a cabo los siguientes ensayos.

20 Inhibición de la 2,3-oxidoescualeno-lanosterol ciclasa microsomal hepática humana (OSC)

Microsomas hepáticos de un voluntario sano se prepararon en tampón fosfato sódico (pH 7,4). La actividad OSC se midió en el mismo tampón, que contenía también 1mM EDTA y
25 1mM ditiotreitól. Los microsomas se diluyeron a 0,8 mg/ml de proteína en tampón fosfato frío. Se diluyó [^{14}C] R,S-monoóxidoescualeno (MOS, 12,8 mCi/mmol) seco a 20 nCi/ μl con etanol y se mezcló con tampón fosfato-1% BSA (albúmina

sérica bovina). Una disolución stock 1 mM de la sustancia a ensayar en DMSO se diluyó a la concentración deseada con tampón fosfato-1%BSA. Se mezclaron 40 µl de microsomas con 20 µl de la disolución de la sustancia a ensayar y la reacción se inició a continuación con 20 µl de la disolución de [¹⁴C]R,S-MOS. Las condiciones finales fueron: 0,4 mg/ml de proteínas microsomales y 30 µl de [¹⁴C]R,S-MOS en tampón fosfato, pH 7,4, conteniendo 0,5% albúmina, DMSO <0,1% y etanol <2%, en un volumen total de 80 µl.

Después de 1 hora a 37°C la reacción se paró por adición de 0,6 ml de 10% KOH-metanol, 0,7 ml de agua y 0,1 ml de hexano:éter (1:1, v/v) que contenían 25 µg de MOS no radioactivo y 25 µg de lanosterol como vehículos. Después de agitar, se añadió 1 ml de hexano:éter (1:1, v/v) a cada tubo de ensayo, éstos se agitaron de nuevo y a continuación se centrifugaron. La fase superior se transfirió a un tubo de ensayo de vidrio, la fase inferior se extrajo de nuevo con hexano:éter y se combinó con el primer extracto. El extracto total se evaporó a sequedad con nitrógeno, se resuspendió el residuo en 50 µl de hexano:éter y se aplicó a una placa de gel de sílice. La separación cromatográfica se efectuó en hexano:éter (1:1, v/v) como eluyente. Los valores de R_f para el sustrato MOS y el producto lanosterol eran 0,91 y 0,54, respectivamente. Después de secar, se observaron el MOS y lanosterol radioactivos en la placa de gel de sílice. Se determinó el cociente de MOS a lanosterol a partir de las bandas radioactivas con el fin de determinar el rendimiento de la reacción y la inhibición de la

OSC.

El ensayo se llevó a cabo por una parte con una concentración constante de sustancia a ensayar de 100 nM y se calculó el porcentaje de inhibición de la OSC frente a controles. Los compuestos más preferidos de la presente invención muestran inhibiciones superiores al 50%. Además, el ensayo se llevó a cabo con diferentes concentraciones de la sustancia a ensayar y a continuación se calculó el valor de IC50, esto es la concentración necesaria para reducir la conversión de MOS en lanosterol un 50% del valor control. Los compuestos preferidos de la presente invención muestran valores de IC50 de 1 nM a 10 µM, preferiblemente de 1-100 nM.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.e. en forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, peroralmente, p.e. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, disoluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, p.e. en forma de supositorios, parenteralmente, p.e. en forma de disoluciones inyectables o disoluciones de infusión, o tópicamente, p.e. en forma de pomadas, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una forma que será familiar para cualquier persona entendida en la materia, preparando los compuestos de fórmula I descritos y sus sales de adición de ácido far-

macéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma galénica de administración junto con excipientes sólidos o líquidos adecuados no tóxicos, inertes, terapéuticamente
5 compatibles y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

Los materiales adecuados como excipientes son no solamente excipientes inorgánicos, sino también excipientes orgánicos. Así, por ejemplo, la lactosa, almidón de maíz o
10 derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales pueden utilizarse como excipientes para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Son excipientes adecuados para las cápsulas de gelatina blandas, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y
15 polioles semi-sólidos y líquidos (sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, no son necesarios excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blandas). Son excipientes adecuados para la producción de disoluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa,
20 azúcar invertido y similares. Son excipientes adecuados para la producción de disoluciones inyectables, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Son excipientes adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-líquidos y líquidos. Son excipientes adecuados
25 para preparaciones tópicas, glicéridos, glicéridos sintéticos y semi-sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, estero-

128
729

les, polietilen glicoles y derivados de celulosa.

Se toman en consideración como adyuvantes farmacéuticos los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsificantes, agentes para mejorar la consistencia, agentes para mejorar el sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tamponantes, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes usuales.

La dosificación de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad a controlar, la edad y condición individual del paciente y el modo de administración, y será, por supuesto, ajustada a los requerimientos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se consideran dosis diarias desde alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg, especialmente de alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg, para la prevención y el control de infecciones tópicas y sistémicas de hongos patógenos. Para la disminución del colesterol y el tratamiento de la tolerancia a glucosa deficiente y la diabetes la dosis diaria es de forma conveniente de entre 1 y 1000 mg, preferiblemente de 10 a 100mg, para pacientes adultos. Dependiendo de la dosis es conveniente administrar la dosificación diaria en varias dosis unitarias.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de forma conveniente alrededor de 1-500 mg, preferiblemente 10-100 mg de un compuesto de fórmula I.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la presente invención más detalladamente. Sin embargo, no se pretende que limiten de ninguna forma su ámbito de validez.

Ejemplos**Abreviaturas:**

AcOH = Ácido acético, BOC = t-Butiloxycarbonil, BuLi = Butyllitio, CH₂Cl₂ diclorometano, DAST = Dietilamino-
 5 sulfotrifluoruro, DEAD = Dietil azodicarboxilato, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno(1,5-5), DIBALH Hidruro de di-*i*-butilaluminio, DMAP = 4-Dimetilaminopiridina, DMPU = 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, EDCI = Hidrocloruro de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'etilcarbo-
 10 diimida, EtOAc = Acetato de etilo, EtOH = Etanol, Et₂O = éter dietílico, Et₃N = Trietilamina, eq = Equivalentes, HOBT = 1-Hidroxibenzo-triazol, Base de Huenig = *i*Pr₂NEt = N-Etil diisopropilamina, LAH = Hidruro de litio y aluminio, LDA = Diisopropilamiduro de litio, LiBH₄ = Borohidruro de litio,
 15 MeOH = Metanol, NaI = Yoduro sódico, PdCl₂(dppf) = (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (1:1), Pd(Ph₃P)₄ = Tetrakis (trifenilfosfina) paladio) Red-Al = Hidruro de bis(2-metoxietoxi) aluminio y sodio, TEMPO = 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina 1-oxil, radical, TBDMSCl =
 20 Cloruro de t-butildimetilsililo, TBME = t-Butil metil éter, TFA = Ácido trifluoroacético, THF = Tetrahydrofurano, cuant = cuantitativo.

Consideraciones generales

Todas la reacciones se llevaron a cabo bajo argon.

25 La purificación de las aminas finales por HPLC preparativo [p.e. RP- 18, acetonitrilo (0,1% HCOOH)/agua (0,1% HCOOH), 10% a 95% acetonitrilo] proporcionó mezclas del correspondiente formiato de amina y el correspondiente ha-

logenuro que se utilizó en la reacción. La proporción no se determinó siempre, la pureza de las sales de amino finales fue > 80% por LC-MS.

Ejemplo 1

5 1.1

A una suspensión de 50 g (0,33 mol) de hidrocloruro de trans-4-aminociclohexanol y 77 g (0,726 mol, 2,2 eq) de Na₂CO₃ en 650 ml de THF y 150 ml de agua, se añadieron 51,2 ml (0,363 mol, 1,1 eq) de cloroformiato de bencilo a 5°C a lo largo de un periodo de 20 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2h, se diluyó con EtOAc y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La tritución a partir de hexano rindió 162,4 g (98%) de ácido trans-4-hidroxi-ciclohexilcarbámico bencil éster en forma de cristales blancos, MS: 249 (M) (de forma análoga a: Venuti, Michael C.; Jones, Gordon H.; Alvarez, Robert; Bruno, John J.; J.Med.Chem.; 30; 2; 1987; 303-318).

1.2

20 A una suspensión de 37,9 g (0,94 mol, 2,0 eq) LAH en 1,3 l de THF se añadió una suspensión de 117 g (0,47 mol) de ácido trans-4-hidroxi-ciclohexilcarbámico bencil éster en 1 l de THF a lo largo de un periodo de 6h vía una cánula manteniendo la temperatura entre 5-10°C. La reacción se calentó a reflujo durante una noche y se añadió una mezcla de Na₂SO₄, gel de sílice y agua (160g, 50g, 80 ml), se agitó durante 30 min más, se filtró y se concentró. El material crudo se trituró con hexano para dar 27,9 g (46%) de trans-

4-Metilamino-ciclohexanol. La cromatografía de columna de la aguas madres sobre gel de sílice rindió 17,1 g más (28%) de trans-4-Metilamino-ciclohexanol en forma de sólido blanco, MS: 129 (MH⁺) (de forma análoga a Venuti, Michael C.; Jones, Gordon H.; Alvarez, Robert; Bruno, John J.; J.Med.Chem.; 30; 2; 1987; 303-318).

1.3

13,32 g (103 mmol) de trans-4-Metilamino-ciclohexanol se disolvieron en isopropanol y se trató con 24,75 g (113,4 mmol) de di-terc-butil-dicarbonato en CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, se concentró para dar 23,3 g (98%) de ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-metil-carbámico terc-butil éster en forma de sólido blanco, MS: 229 (M⁺).

1.4

A una suspensión de 2,0 g (8,7 mmol) de ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-metil-carbámico terc-butil éster en 56,5 ml (261 mmol, 30 eq) de 1,4-Dibromobutano, se añadieron 0,89g (2,6 mmol, 0,3 eq) de hidrógenosulfato de tetrabutylamonio y 56 ml de NaOH acuoso al 50%. La mezcla se agitó a TA durante 4 días, se añadió CH₂Cl₂ y se separaron la fases. La fase inorgánica se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El exceso de dibromuro se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con hexano:EtOAc 4:1 como eluyente rindiendo ácido 2,4 g (76%) trans-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil] - metil-carbámico terc-butil éster en forma de aceite amari-

llo claro, MS: 364 (MH^+ , 1Br).

1.5

A 1,7 g (4,7 mmol) de ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster en 22 ml de DMA, se añadieron 1,34 ml (14 mmol, 3 eq) de N-alilmetilamina a lo largo de un periodo de 10 min. La reacción se agitó a TA durante una noche, se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 / $NaHCO_3$ acuoso al 5%. Se separaron las fases y la fase inorgánica se extrajo con CH_2Cl_2 . las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 1,5 g (92%) de ácido trans-(4-[4-(alilmetil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-carbámico terc-butil éster en forma de aceite incoloro, MS: 355 (MH^+).

1.6

De forma análoga a los ejemplos 1.4 y 1.5 se hizo reaccionar ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-metil-carbámico terc-butil éster con 1,3-dibromopropano para dar ácido trans-[4-(3-bromopropoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster el cual se hizo reaccionar con N-alilmetilamina para dar ácido trans-(4-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil)-metilcarbámico terc-butil éster en forma de aceite incoloro, MS: 341 (MH^+).

1.7

De forma análoga a los ejemplos 1.4 y 1.5 se hizo reaccionar ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-metil-carbámico terc-butil éster con 1,5-dibromopentano para dar ácido trans-[4-(5-bromopentiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico

terc-butyl éster el cual se hizo reaccionar con N-alilmetilamina para dar ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil) metil-carbámico terc-butyl éster en forma de aceite blanco, MS: 369 (MH⁺).

5 1.8

De forma análoga a los ejemplos 1.4 y 1.5, se hizo reaccionar ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-metil-carbámico terc-butyl éster con 1,6-dibromohexano para dar ácido trans-[4-(6-Bromohexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico

10 terc-butyl éster el cual se hizo reaccionar con N-alilmetilamina para dar ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)metil-carbámico terc-butyl éster en forma de aceite marrón claro, MS: 382 (M).

1.9

15 De forma análoga a los ejemplos 1.4 y 1.5, se hizo reaccionar ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-metil-carbámico terc-butyl éster con 1,7-dibromoheptano para dar ácido trans-[4-(7-bromoheptiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butyl éster el cual se hizo reaccionar con N-

20 alilmetilamina para dar ácido trans-(4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)metil-carbámico terc-butyl éster en forma de aceite incoloro, MS: 397 (MH⁺).

1.10

2,1 g (5,9 mmol) de ácido trans-(4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-carbámico terc-butyl éster en 28

25 ml de CH₂Cl₂ se trataron con 6 ml TFA a 0°C durante 1h. la mezcla se concentró a vacío y se disolvió en EtOAc y disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separaron las fases y

la fase inorgánica se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar 1,38 g (91%) de trans-(4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metilamina en forma de
5 aceite amarillo, MS: 255 (MH⁺).

1.11

De forma análoga al ejemplo 1.10, se convirtió el ácido trans-(4-[3-(alil-metil-amino)-propoxil-ciclohexil)metil-carbámico terc-butil éster proporcionando trans-(4-[3-
10 (alil-metilamino)-propoxi]-ciclohexil)-metil-amina en forma de aceite amarillo, MS: 241 (MH⁺).

1.12

De forma análoga al ejemplo 1.10, se convirtió el ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)metil-carbámico terc-butil éster proporcionando trans-(4-[5-
15 (Alil-metilamino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina en forma de aceite amarillo, MS: 269 (MH⁺).

1.13

De forma análoga al ejemplo 1.10, se convirtió el ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)metil-carbámico terc-butil éster proporcionando trans-(4-[6-
20 (alil-metilamino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amina en forma de aceite amarillo, MS: 283 (MH⁺).

1.14

De forma análoga al ejemplo 1.10, se convirtió el ácido trans-(4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)metil-carbámico terc-butil éster proporcionando trans-(4-[7-
25 (alil-metilamino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-amina en

forma de aceite incoloro, MS: 297 (MH⁺).

Ejemplo 2

Una disolución de 0, 153 mmol de amina libre en 0,35 ml de dioxano seco se trató con 0,23 mmol de isocianato en 0,54 ml de dioxano seco. La disolución se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se trató con 0,15 ml de ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativo [RP-18, acetonitrilo (0,1% HCOOH)/agua (0,1% HCOOH), 10% a 95% acetonitrilo]. Tras evaporación se obtuvo la urea en forma de formiato de amina. Los siguientes compuestos se prepararon a partir de las correspondientes aminas y isocianatos:

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Amina	Isociana- to
2.1	trans-1-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3-(2,4-difluoro-fenil)-1-metil-urea	438	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	2,4-Difluoro-fenil-isocianato
2.2	trans-1-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-urea	462	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	2,4-Dimetoxi-fenil-isocianato

136

2.3	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-(4-fluoro-fenil)-1-metil-urea	420	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Fluoro-fenil-isocianato
2.4	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-(4-metoxi-fenil)-1-metil-urea	432	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Metoxi-fenil-isocianato
2.5	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-1-metil-3-p-tolil-urea	416	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Metilfenil-isocianato
2.6	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-1-metil-urea	446	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Metoxi-2-metilfenil-isocianato

137

2.7	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-(2,4-dimetil-fenil)-1-metil-urea	430	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	2,4 Dime-til-feniliso-cianato
2.8	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-1-metil-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-urea	492	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	3,4,5 Trimeto-xi-feniliso-cianato
2.9	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-(3,4-dimetil-fenil)-1-metil-urea	430	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	3,4 Dime-til-feniliso-cianato
2.10	trans-3-(4-Acetil-fenil)-1-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxil-ciclohexil]-1-metil-urea	444	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Acetilfe-nil-isociana-to

2.11	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-(4-clorofenil)-1-metil-urea	436 (1 Cl)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Clorofenil-isocianato
2.12	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-1-metil-3-fenil-urea	402	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Feniliso-cianato
2.13	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-1-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea	470	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Trifluoro-metiliso-cianato
2.14	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-1-metil-urea	470 (2 Cl)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	3,4 Di-cloro-feniliso-cianato

2.15	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-(4-bromo-fenil)-1-metil-urea	480 (1 Br)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Bromo-feniliso-cianato
2.16	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-1-metil-naftalen-2-il-urea	452	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	2-Naftil-isociana-to
2.17	trans-1-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-1-metil-3-(4-nitro-fenil)-urea	447	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-nitrofe-nil-isociana-to
2.18	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-1-metil-urea	445	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Dimetil-aminofe-nil-isociana-to

2.19	trans-1-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-1-metil-3-p-tolil-urea	430	trans-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Tololil-isociana-to
2.20	trans-1-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxil-ciclohexil)-3-(4-fluoro-fenil)-1-metilurea	434	trans-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Fluorofe-nil-isociana-to
2.21	trans-1-(4-[7-(Alil-metil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-3-(4-bromo-fenil)-1-metilurea	494 (1 Br)	trans-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Bromofe-nil-isociana-to
2.22	trans-1-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-3-(4-butil-fenil)-1-metilurea	472	trans-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Butilfe-nil-isociana-to

2.23	trans-1-[4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil]-1-metil-3-p-tolil-urea	402	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Tolil-isocianato
2.24	trans-1-[4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil]-3-(4-fluoro-fenil)-1-metilurea	406	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Fluorofenil-isocianato
2.25	trans-1-[4-[5-(Alil-metil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil]-3-(4-bromo-fenil)-1-metilurea	466 (1 Br)	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Bromofenil-isocianato
2.26	trans-1-[4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil]-1-metil-3-p-tolil-urea	388	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Tolil-isocianato

2.27	trans-1-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-3-(4-fluoro-fenil)-1-metil-urea	392	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Fluorofenil-isocianato
2.28	trans-1-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)3-(4-bromo-fenil)-1-metil-urea	452 (1 Br)	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Bromofenil-isocianato
2.29	trans-1-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-3-(4-butil-fenil)-1-metil-urea	430	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Butilfenil-isocianato

Ejemplo 3

Una disolución de 0,153 mmol de amina en 0,35 ml de dioxano seco se trató con (2 equivalentes o 4 equivalentes cuando se utilizó el dihidrocloruro de la amina) de base de Huenig y 0,2 mmol de cloroformiato en 0,54 ml de dioxano seco. La disolución se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se trató con 0,15 ml de ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativo [RP-18, acetonitrilo (0,1% HCOOH)/agua (0,1% HCOOH), 10% a 95% acetonitrilo]. Tras evaporación se obtuvo el carbamato

444
143-

como una mezcla de hidrocloruro y formiato de amina. Los siguientes compuestos se prepararon a partir de las correspondientes aminas y cloroformatos:

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Amina	Cloroformiato
3.1	Ácido trans-[4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxil-ciclohexil]-metil-carbámico 4-nitro-fenil éster	448	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Nitrofenil-cloroformiato
3.2	Ácido trans-[4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-carbámico naftalen-2-il éster	453	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	2-Naftil-cloroformiato
3.3	Ácido trans-[4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-carbámico pentafluorofenilmetil éster	507	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Pentafluorobencil-cloroformiato

3.4	Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil- carbámico bencil éster	417	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Bencil-cloroformiato
3.5	Ácido trans-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico fenil éster	403	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Fenil-cloroformiato
3.6	Ácido trans-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico p-tolil éster	417	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	p-Tolil-cloroformiato
3.7-	Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico -4-bromo-fenil éster	481 (1 Br)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Bromofenil-cloroformiato

3.8	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-fluoro-fenil éster	421	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Fluorofenil-cloroformiato
3.9	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi] ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	437 (1 Cl)	trans-[4-[6-(Alil metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Clorofenil-cloroformiato
3.10	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-carbámico hexil éster	411	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Hexil-cloroformiato
3.11	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil- carbámico 4-metoxi-fenil éster	433	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Metoxifenil-cloroformiato

3.12	Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico isobutil éster	383	trans-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-amina	Isobutil cloroformiato
3.13	Ácido trans-{4-[7-(alil-metil-)-amino)-heptiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster	495 (1 Br)	trans-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Bromofenil cloroformiato
3.14	Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster	467 (1 Br)	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Bromofenil cloroformiato
3.15	Ácido trans-{4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster	453 (1 Br)	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Bromofenil cloroformiato

3.16	Ácido trans-{4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-fluoro-fenil éster	435	trans-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Fluorofenil cloroformiato
3.17	Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxil-ciclohexil]-metil-carbámico 4-fluoro-fenil éster	407	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Fluorofenil cloroformiato
3.18	Ácido {4-trans-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	409 (1 Cl)	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-clorofenil cloroformiato
3.19	Ácido {4-trans-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico isobutil éster	355	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	isobutil cloroformiato

3.20	Ácido {4-trans-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-carbámico fenil-éster	375	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	fenil cloroformiato
3.21	Ácido 4-((4-trans-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-carbamoyloxi)-benzoico metil éster	433	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-metoxi-carbonil-fenil cloroformiato
3.22	Ácido {4-trans-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-metoxi-fenil éster	405	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-metoxi-fenil cloroformiato
3.23	Ácido {4-trans-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-carbámico p-tolil éster	389	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	p-tolil cloroformiato

3.24	Ácido {4-trans-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-fluoro-fenil éster	379	trans-(4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-fluoro-fenil cloroformiato
3.25	Ácido {4-trans-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster	439 (1 Br)	trans-(4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-bromo-fenil cloroformiato

Ejemplo 4

Una disolución de 1,5 mmol de triclorometil-cloroformiato (difosgeno) en 20 ml de CH₂Cl₂ se trató a 0°C con 3 mmol de un fenol sustituido adecuado y 3 mmol de quinolina y a continuación se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación la reacción se enfrió (0°C) y se añadió una disolución de 1 mmol de amina y 2,5 mmol de piridina en 3 ml de CH₂Cl₂, seguido de 1 mmol de DMAP. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se trató con 0,15 ml de ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativo [RP-18, acetonitrilo (0,1% HCOOH)/agua (0,1% HCOOH), 10% a 95% acetonitrilo]. Tras evaporación se obtuvo el carbamato como una mezcla de hidrocloruro y formiato de amina. Los siguientes compuestos se prepararon a partir de las correspondientes aminas y cloroformiatos:

154

150

Ejem- plo	Producto	MS MH ⁺	Amina	Cl rofor- miato generado in situ
4.1	Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-trifluorometil-feniléster	471	trans-[4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Trifluoro-metil-fenil-cloroformiato
4.2	Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxil-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-feniléster	457	trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-Trifluoro-fenil-cloroformiato
4.3	Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxil-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster	443	trans-(4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	4-trifluoro-metil-fenil-cloroformiato
4.4	Ácido trans {4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 2,4-difluoro-fenil éster	439	trans-[4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	2,4-difluoro-fenil-cloroformiato

Ejemplo 5

Una disolución de 0,143 mmol de amina en 0,35 ml de dioxano seco se trató con (0,46 mmol; 3 equivalentes) de base de Huenig y 0,18 mmol cloruro de sulfonilo en 0,5 ml de dioxano seco. La disolución se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se trató con 0,15 ml de ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativo [RP-18, acetonitrilo (0,1% HCOOH)/agua (0,1% HCOOH), 10% a 95% acetonitrilo]. Tras evaporación, se obtuvo la sulfonamida como una mezcla de hidrocloruro y formiato de amina. Los siguientes compuestos se prepararon a partir de las correspondientes aminas y cloruros de sulfonilo:

Ejemplo	Compuesto	MS MH ⁺	Amina	Cloruro de sulfonilo
5.1	Ácido trans-5-clorotiofeno-2-sulfónico (4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida	463 (1 Cl)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 5-clorotiofeno-2-sulfonilo
5.2	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4,N-dimetil-bencenosulfonamida	437	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 4-tosilsulfonilo

5.3	Ácido trans-naftalen-2-sulfónico (4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida	473	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 2-naftil-sulfonilo
5.4	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida	361	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de meta-nosulfo-nilo
5.5	Ácido trans-quinolin-8-sulfónico (4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida	474	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 8-Quin-olin-sulfonilo
5.6	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-C-fenil-metanosulfonamida	437	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de alfa-toluen-sulfonilo

5.7	Ácido trans-3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico {4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-amida	442	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 3,5 dimetil-isoxazol-sulfonilo
5.8.	Ácido trans-naftalen-1-sulfónico {4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-amida	473	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 1-naftil-sulfonilo
5.9	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida	453	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 4-metoxi-benceno-sulfonilo
5.10	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida	423	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de benceno-sulfonilo

5.11	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida	441	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 4-fluoro-benceno-sulfonilo
5.12	Ácido trans-tiofen-2-sulfónico (4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida	429	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 2-tiofeno-sulfonilo
5.13	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-2-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida	441	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 2-fluoro-benceno-sulfonilo
5.14	Ácido trans-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida	427	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 1-metil-imidazol-4-sulfonilo

5.15	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-terc-butyl-N-metil-bencenosulfonamida	479	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 4-terc.-Butil-benceno-sulfonilo
5.16	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-butoxi-N-metil-bencenosulfonamida	495	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 4-Butoxi-benceno-sulfonilo
5.17	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida	457 (1 Cl)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 4-cloroben-ceno-sulfonilo
5.18	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	491	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 4-Trifluoro-metilben-ceno-sulfonilo

157
156

5.19	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-bromo-N-metil-bencenosulfonamida	501 (1 Br)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 4-bromoben-ceno-sulfonilo
5.20	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida	468	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 4-nitroben-ceno-sulfonilo
5.21	N-(4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-cloro-N-metil-bencenosulfonamida	457 (1 Cl)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 3-cloro-fenil sulfonilo
5.22	N-(4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-2,4-difluoro-N-metil-bencenosulfonamida	459	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 2,4-difluoro-fenil-sulfonilo

5.23	N-(4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-2-bromo-N-metil-bencenosulfonamida	501 (1 Br)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 2-bromo-fenil sulfonilo
5.24	N-(4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-bromo-N-metil-bencenosulfonamida	501 (1 Br)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 3-bromo-fenil sulfonilo
5.25	N-(4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-2,4-dicloro-N-metil-bencenosulfonamida	491 (2 Cl)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 2,4-dicloro-fenil sulfonilo
5.26	N-(4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida *	441	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 3-fluoro-fenil sulfonilo

5.27	N-{4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3,4-dicloro-N-metil-bencenosulfonamida	491 (2 Cl)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 3,4-dicloro-fenil sulfonilo
5.28	N-{4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-2-cloro-N-metil-bencenosulfonamida	457 (1 Cl)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 2-cloro-fenilsulfonilo
5.29	N-{4-trans-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-3,4-difluoro-N-metil-bencenosulfonamida	459	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 3,4-difluoro-fenil-sulfonilo
5.30	N-{4-trans-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	463	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 4-trifluorometil-fenil sulfonilo

5.31	N-{4-trans-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida	415 (1 Cl)	trans-(4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 4-cloro-fenil sulfonilo
5.32	N-{4-trans-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida	429 (1 Cl)	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 4-cloro-fenil sulfonilo
5.33	N-{4-trans-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-4-bromo-N-metil-bencenosulfonamida	473 (1 Br)	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 4-bromo-fenil sulfonilo
5.34	N-{4-trans-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-N-metil-C-fenil-metanosulfonamida	409	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de ben-cil-sulfonilo

5.35	N-(4-trans-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-4-fluoro-N-metilbencenosulfonamida	413	trans-(4-[4-(Alil metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 4-fluoro-fenil sulfonilo
5.36	N-(4-trans-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-2-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida	413	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 2-fluoro-fenil sulfonilo
5.37	N-(4-trans-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida	395	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de fenil sulfonilo
5.38	Ácido 5-cloro-tiofeno-2-sulfónico (4-trans-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amida	436 (1 Cl)	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 5-Cloro-tiofeno-2-sulfonilo

Ejemplo 6

Una disolución de 0,133 mmol de amina en 0,5 ml de DMF seca se trató sucesivamente con 0,17 mmol (1,3 equivalentes) de ácido, 0,266 mmol (2 equivalentes) de base de Huenig, 0,266

mmol (2 equivalentes) de hidrocloreuro de N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) así como una cantidad catalítica de hidroxibenzotriazol (HOBT) (aproximadamente 0,02 mmol). La disolución se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se trató con 0,15 ml de ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativo [RP-18, acetonitrilo (0,1% HCOOH)/agua (0,1% HCOOH), 10% a 95% acetonitrilo]: Tras evaporación, se obtuvo la amida como una mezcla de hidrocloreuro y formiato de amina. Los siguientes compuestos se prepararon a partir de las correspondientes aminas y ácidos:

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Amina	Ácido
6.1	Ácido trans-piridin-2-carboxílico (4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida	388	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido picolínico
6.2	Ácido trans-1H-indol-2-carboxílico (4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida	426	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 1H-indol-2-carboxílico

6.3	trans-N-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-benzamida	387	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido Benzoico
6.4	trans-N-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-4-cloro-N-metil-benzamida	421 (1 Cl)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 4-cloro-benzoico
6.5	trans-N-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-4-fluoro-N-metil-benzamida	405	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 4-fluoro-benzoico
6.6	trans-N-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-4-bromo-N-metil-benzamida	465 (1 Br)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 4-bromo-benzoico

6.7	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-benzamida	455	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 4-trifluoro-metil-benzoico
6.8	Ácido trans-tiofeno-3-carboxílico (4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida	393	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido tiofeno-3-carboxílico
6.9	Ácido trans-5-bromo-tiofeno-2-carboxílico (4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida	471 (1 Br)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico
6.10	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-2-tiofen-3-il-acetamida	407	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 2-tiofeno-3-il-carboxílico

6.11	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-2-(2,4-difluoro-fenil)-N-metil-acetamida	437	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 2,4-difluoro-acético
6.12	Ácido trans-5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico {4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida	444	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 1H-indol-5-fluoro-2-carboxílico
6.13	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-2-(4-fluoro-fenil)-N-metil-acetamida	419	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 4-fluoro-fenilacético
6.14	Ácido trans-1H-indol-5-carboxílico {4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amida	426	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 1H-indol-5-carboxílico

6.15	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-cloro-N-metil-benzamida	421 (1 Cl)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 3-clorobenzoico
6.16	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-fluoro-3,N-dimetil-benzamida	419	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 4-fluor-3-metil-benzoico
6.17	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-4-nitro-benzamida	432	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 4-nitro-benzoico
6.18	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4,N-dimetil-benzamida	401	trans-N-[4-[6-(Alil-metil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido p-toluoico

467
166

6.19	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-ciano-N-metil-benzamida	412	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 3-ciano-benzoico
6.20	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3,N-dimetil-benzamida	401	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido m-toluoico
6.21	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxil-ciclohexil]-3,4-dimetoxi-N-metil-benzamida	447	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 3,4-dimetoxi-benzoico
6.22	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-metoxi-N-metil-benzamida	417	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 4-metoxi-benzoico

468
167

6.23	trans-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-fluoro-N-metil-3-nitro-benzamida	450	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico
6.24	trans-4-Acetil-N-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-benzamida	429	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 4-acetil-benzoico
6.25	trans-N-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxil-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-benzamida	469	trans-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Ácido 4-trifluoro-metil-benzoico
6.26	trans-N-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxil-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-benzamida	441	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Ácido 4-trifluoro-metil-benzoico

6.27	trans-N-(4-{4-(Alil-metil-amino)-butoxi}-ciclohexil)-3-ciano-N-metil-benzamida	384	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	Ácido 3-ciano-fenil-benoic
6.28	trans-N-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxil-ciclohexil]-4-bromo-N-metil-benzamida	451 (1 Br)	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxil]-ciclohexil)-metil-amina	Ácido 4-bromo-fenil-benzoico
6.29	trans-N-(4-{4-(Alil-metil-amino)-butoxi}-ciclohexil)-4-bromo-N-metil-benzamida	337 (1 Br)	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	Ácido 4-bromo-fenil-benzoico
6.30	Ácido trans-5-bromotiofeno-2-carboxílico {4-{4-(alil-metil-amino)-butoxi}-ciclohexil)-metil-amida	443 (1 Br)	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	Ácido 2-bromotiofeno-5-carboxílico

6.31	trans-N-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxil-ciclohexil])-4-fluoro-N-metil-benzamida	391	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Ácido 4-fluoro-fenil-benzoico
6.32	trans-N-(4-(4-(Alil-metil-amino)-butoxi)-ciclohexil)-4-fluoro-N-metil-benzamida	377	trans-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-amina	Ácido 4-fluoro-fenil-benzoico

Ejemplo 7

Una disolución de 0,133 mmol de amina se trató con 0,17 mmol (1,3 equivalentes) de isotiocianato en 0,35 ml de dioxano seco. La disolución se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente, se trató con 0,15 ml de ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativo [RP-18, acetonitrilo (0,1% HCOOH)/agua (0,1% HCOOH), 10% a 95% acetonitrilo]. Tras evaporación de la correspondiente fracción, se obtuvo la tiourea en forma de formiato de amina. Los siguientes compuestos se prepararon a partir de las correspondientes aminas y isotiocianatos:.

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Amina	Isotio- cianato
--------------	-----------	-----------------------	-------	--------------------

7.1	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-1-metil-tiourea	514 (1 Br)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	2-Bromo-4-fluoro-fenil-isotio-cianato
7.2	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-(4-bromo-2-metil-fenil)-1-metil-tiourea	510 (1 Br)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Bromo-2-metil-fenil-isotio-cianato
7.3	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxil-ciclohexil]-1-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-tiourea	486	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Trifluoro-metil-fenil-isotio-cianato
7.4	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-(4-cloro-fenil)-1-metil-tiourea	452 (1 Cl)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Cloro-fenil-isotio-cianato

7.5	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-(4-metoxi-fenil)-1-metil-tiourea	448	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Metoxi-fenil-isotio-cianato
7.6	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-(4-ciano-fenil)-1-metil-tiourea	443	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Ciano-fenil-isotio-cianato
7.7	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-1-metil-3-(3-metil-butil)-tiourea	412	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	3-Metil-butil-isotio-cianato
7.8	trans-1-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-3-sec-butil-1-metil-tiourea	398	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	sec-Butil-isotio-cianato

7.9	trans-1-(4-(4-(Alil- metil-amino)-butoxi]- ciclohexil)-1-metil-3- (4-trifluorometil- fenil)-tiourea	458	trans-[4-[3- (Alil-metil- amino)- propoxi]- ciclohe- xil]metil- amina	1-Isotio- cianato- 4-trifluo- ro-metil- benceno
7.10	trans-1-(4-(4-(Alil- metil-amino)-butoxi]- ciclohexil)-3-(4-ciano- fenil)-1-metil-tiourea	415	trans-[4-[3- (Alil-metil- amino)- propoxi]- ciclohexilme- til-amina	1-Isotio- cianato- 4-ciano- benceno
7.11	trans-1-(4-(4-(Alil- metil-amino)-butoxi]- ciclohexil)-1-metil-3- (3-metil-butil)-tiourea	384	trans-[4-[3- (Alil-metil- amino)- propoxi]- ciclohexil]- metil-amina	1-Isotio- cianato- 3-metil- butano
7.12	trans-1-(4-[7-(Alil- metil-amino)- heptiloxi]-ciclohexil)- 1-metil-3-(4- trifluorometil-fenil)- tiourea	500	trans-(4-[7- (Alil-metil- amino)- heptiloxi]- ciclohexil)- metil-amina	1-Isotio- cianato- 4-trifluo- ro-metil- benceno

7.13	trans-1-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-3-(4-ciano-fenil)-1-metil-tiourea	457	trans-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	1-Isotio-cianato-4-ciano-benceno
7.14	trans-1-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-1-metil-3-(3-metil-butyl)-tiourea	426	trans-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	1-Isotio-cianato-3-metil-butano
7.15	trans-1-(4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil)-1-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-tiourea	444	trans-[4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil]-metil-amina	4-Trifluoro-metil-fenil-isotio-cianato

Ejemplo 8

La amina (3 eq.) se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml/mmol) y se puso en un baño de hielo. Se añadió lentamente (30 min) una disolución de ácido clorosulfónico (1 eq.) en CH₂Cl₂ (0,5 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante otros 30 min. Después, se retiró el baño de hielo y se continuó la agitación durante 1 h a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se secó a alto vacío. Esta sal se resuspendió en tolueno (1 ml/mmol amina) y

se añadió PCl_3 (1 eq). La mezcla se agitó a 75°C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo sólido se lavó con tolueno. El filtrado se evaporó y se secó a alto vacío. El cloruro de sulfamoilo crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Los siguientes cloruros de sulfamoilo se prepararon según el procedimiento anterior a partir de la correspondiente amina:

cloruro de bencil-sulfamoilo, cloruro de fenil-sulfamoilo, cloruro de 2,4-difluoro-fenilsulfamoilo, cloruro de 2,5-difluoro-fenil sulfamoilo, cloruro de 3,4-difluoro-fenil-sulfamoilo, cloruro de 3-fluoro fenil-sulfamoilo, cloruro de 4-fluoro-fenil-sulfamoilo, cloruro de 4-clorofenil-sulfamoilo, cloruro de 4-bromo-fenil-sulfamoilo, cloruro de 4-metil-fenil-sulfamoilo, cloruro de 4-trifluorometil-fenil-sulfamoilo, cloruro de 4-ciano-fenil-sulfamoilo, cloruro de 4-metoxi-fenil-sulfamoilo, cloruro de butil-sulfamoilo, cloruro de fenetil-sulfamoilo, cloruro de ciclopropil-sulfamoilo, cloruro de 2,2,2-trifluoroetil-sulfamoilo, cloruro de 4-fluoro-bencil-sulfamoilo, cloruro de furan-2-ilmetil-sulfamoilo, cloruro de benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-sulfamoilo.

Ejemplo 9

El hidroccloruro de amina (1 eq.) se disolvió en CH_3CN y se puso en un baño de hielo. Se añadió lentamente (20 min) cloruro de sulfurilo (3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y a 65°C durante 20 h. El disolvente se evaporó y el residuo se secó a alto

426
175

vacío. El cloruro de sulfamoilo crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Los siguientes cloruros de sulfamoilo se prepararon según el procedimiento anterior a partir de la correspondiente amina:

- 5 Ácido clorosulfonilamino-acético etil éster, ácido 4-(clorosulfonilamino-metil)-benzoico metil éster

Ejemplo 10

Una disolución de 0,135 mmol de amina en 0,75 ml de dioxano seco se trató con 5 equivalentes de trietilamina seguido de una disolución de 0,175 mmol (1,3 equivalentes) de cloruro de sulfamoilo en 0,25 ml de dioxano seco. La suspensión se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente, se trató con 0,15 ml de ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativo [RP-18, acetonitrilo (0,1% HCOOH)/agua (0,1% HCOOH), 10% a 95% acetonitrilo]. Tras evaporación de la correspondiente fracción, se obtuvo la sulfamida como una mezcla de hidrocloreuro y formiato de amina. Los siguientes compuestos se prepararon a partir de las correspondientes aminas y cloruros de sulfamoilo:

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Amina	Cloruro de sulfa- moilo
10.1	Ácido trans-[4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-sulfámico bencil amida	452	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de Bencil-sulfamoilo

10.2	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico fenil amida	438	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de fenil-sulfamoí-lo
10.3	Ácido trans-4-[(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-carbamoiloxi)-metil]-benzoico metil éster	510	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido 4-(cloro-sulfoni-lamino-metil)-benzoico metil éster
10.4	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico butil amida	418	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de butil-sulfamoí-lo
10.5	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico fenetil amida	466	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de Fene-til-sulfamoí-lo

428
177

10.6	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico furan-2-ilmetil amida	442	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de furan-2-il-metil-sulfamoí-lo
10.7	Ácido trans-((4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfonilamino)-acético etil éster	448	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Ácido cloro-sulfonil-amino-acético etil és-ter
10.8	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico ciclo-propil amida	402	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de ciclo-propil-sulfamoí-lo
10.9	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxil-ciclohexil)-metil-sulfámico 2,2,2-trifluoro-etilamida	444	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 2,2,2-trifluo-ro-etil-sulfamoí-lo

10.10	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxil-ciclohexil]-metil-sulfámico benzo[1,3] dioxol-5-ilmetil amida	496	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de benzo[1,3] dioxol-5-il-metil-sulfamoí-lo
10.11	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico 4-fluorobencil amida	470	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 4-fluorobencil-sulfamoí-lo
10.12	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico (4-cloro-fenil)-amida	472 (1 Cl)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 4-cloro-fenil-sulfamoí-lo
10.13	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico (4-fluoro-fenil)-amida	456	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 4-fluoro-fenil-sulfamoí-lo

~~480~~
179

10.14	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico (4-bromo-fenil)-amida	516 (1 Br)	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 4-bromo-fenil-sulfamoilo
10.15	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico (p-tolil)-amida	452	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de p-tolil-sulfamoilo
10.16	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico (3,4-difluoro-fenil)-amida	474	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 3,4-difluoro-fenil-sulfamoilo
10.17	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico (4-trifluorometil-fenil)-amida	506	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 4-trifluoro-metilfenil-sulfamoilo

10.18	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico (3-fluoro-fenil)-amida	456	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 3-fluoro-fenil-sulfamoilo
10.19	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxil-ciclohexil]-metil-sulfámico (4-ciano-fenil)-amida	463	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 4-Ciano-fenil-sulfamoilo
10.20	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico (2,4-difluoro-fenil)-amida	474	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 2,4-difluoro-fenil-sulfamoilo
10.21	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxil-ciclohexil]-metil-sulfámico (4-metoxi-fenil)-amida	468	trans-[4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-metil-amina	Cloruro de 4-metoxi-fenil-sulfamoilo

10.22	Ácido trans-(4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico (2,5-difluoro-fenil)-amida	474	trans-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 2,5-difluoro-fenil-sulfamoilo
10.23	Ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico bencil amida	436 M-H ⁻	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de bencil-sulfamoilo
10.24	Ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico fenil amida	422 M-H ⁻	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de fenil-sulfamoilo
10.25	Ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico p-clorofenil amida	456 (1 Cl) M-H ⁻	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 4-cloro-fenil-sulfamoilo

483
182

10.26	Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil}-metil-sulfámico p-bromofenil amida	500 (1 Br) M-H ⁻	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 4-bromo-fenil-sulfamoí-lo
10.27	Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil}-metil-sulfámico p-metilfenil amida	436 M-H ⁻	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 4-metil-fenil-sulfamoí-lo
10.28	Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil}-metil-sulfámico p-trifluorometil-fenilamida	490 M-H ⁻	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 4-trifluoro-metil-fenil-sulfamoí-lo
10.29	Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil}-metil-sulfámico p-cianofenil amida	447 M-H ⁻	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 4-ciano-fenil-sulfamoí-lo

484
183

10.30	Ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico p-metoxifenil amida	452 M-H ⁻	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 4-metoxi-fenil-sulfamoí-lo
10.31	Ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico 3,4-difluorofenilamida	458 M-H ⁻	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 3,4-difluoro-fenil-sulfamoí-lo
10.32	Ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico 3-fluorofenil amida	440 M-H ⁻	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 3-fluoro-fenil-sulfamoí-lo
10.33	Ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico 2,4-difluorofenilamida	458 M-H ⁻	trans-(4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 2,4-difluoro-fenil-sulfamoí-lo

10.34	Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil}-metil-sulfámico 2,5-difluorofenilamida	458 M-H ⁺	trans-{4-[5-(Alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil}-metil-amina	Cloruro de 2,5-difluoro-fenil-sulfamoí-lo
10.35	Ácido trans-{4-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-metil-sulfámico fenil amida	396	trans-{4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-metil-amina	Cloruro de fenil-sulfamoí-lo
10.36	Ácido trans-{4-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-metil-sulfámico 3,4-difluorofenilamida	432	trans-{4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-metil-amina	Cloruro de 3,4-difluoro-fenil-sulfamoí-lo
10.37	Ácido trans-{4-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-metil-sulfámico 4-clorofenil amida	430 (1 Cl)	trans-{4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-metil-amina	Cloruro de 4-cloro-fenil-sulfamoí-lo

786
185

10.38	Ácido trans-{4-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-metil-sulfámico bencil amida	410	trans-{4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-metil-amina	Cloruro de bencil-sulfamoilo
10.39	Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-sulfámico fenilamida	410	trans-{4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-metil-amina	Cloruro de fenil-sulfamoilo
10.40	Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-sulfámico 3-fluorofenil amida	428	trans-{4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-metil-amina	Cloruro de 3-fluorofenil-sulfamoilo
10.41	Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-sulfámico 3,4-difluoro fenil amida	446	trans-{4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil}-metil-amina	Cloruro de 3,4-difluorofenil-sulfamoilo

10.42	Ácido trans-(4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)metil-sulfámico 4-clorofenil amida	444 (1 Cl)	trans-(4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 4-cloro-fenil-sulfamoí-lo
10.43	Ácido trans-(4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico bencilamida	424	trans-(4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de bencil-sulfamoí-lo
10.44	Ácido trans-((4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-sulfamoilamino)-acético etil éster	420	trans-(4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil)-metil-amina	Ácido cloro-sulfoni-lamino-acético etil és-ter
10.45	Ácido trans-(4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico fenil amida	452	trans-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de fenil-sulfamoí-lo

10.46	Ácido trans-(4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico 3-fluoro-fenil amida	470	trans-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 3-fluoro-fenil-sulfamoilo
10.47	Ácido trans-(4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico 3,4-difluoro-fenilamida	488	trans-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxil]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 3,4-difluoro-fenil-sulfamoilo
10.48	Ácido trans-(4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico 4-cloro-fenil amida	486 (1 Cl)	trans-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxil]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de 4-cloro-fenil-sulfamoilo
10.49	Ácido trans-(4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico furan-2-ilmetil amida	456	trans-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de furan-2-il-metil-sulfamoilo

10.50	Ácido trans-(4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfámico bencil amida	466	trans-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Cloruro de bencilsulfa-moilo
10.51	Ácido trans-((4-[7-(alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-sulfamoiloxi)-acético etil amida	462	trans-(4-[7-(Alil-metil-amino)-heptiloxi]-ciclohexil)-metil-amina	Ácido clorosul-fonil-amino-acético etil és-ter

Ejemplo 11

11.1

4,01 g (31 mmol) de trans-4-metilamino-ciclohexanol (dos veces resuspendido en tolueno y evaporado a presión reduci-
5 da para eliminar agua) se suspendieron en 60 ml de hexame-
tildisilazano y se calentaron a reflujo durante 2,5 h. La
disolución se evaporó a presión reducida, se disolvió en 80
ml de CH₂Cl₂ y se añadió a un disolución enfriada (0°C) de
2,06 ml (17,05 mmol) de triclorometilcloroformiato (difos-
10 geno) y 4,40 ml (34, 10 mmol) de quinolina. La reacción se
agitó durante 3 h a 0°C y se evaporó. El residuo y 8,47 g
(65,1 mmol) de 3,4-difluorofenol se disolvieron en 220 ml
de THF, se trataron a 0°C en pequeñas porciones con 3,25 g
(74,4 mmol) de NaH (aprox. 55% en aceite) y 0,26 g (1,6
15 mmol) de KI. La reacción se agitó a temperatura ambiente

durante una noche, se enfrió (0°C) y después de la adición de 0,68 g (15,5 mmol) de NaH (aprox. 55% en aceite) se agitó a TA durante 24 h. Después de la adición de 60 ml agua, el pH se ajustó a pH 2 (1N HCl) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La reacción se particionó entre 1N NaOH acuoso /Et₂O (3x300 ml), las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se disolvió en 200 ml de THF/dioxano (1:1). Se añadieron 34 ml de 1N NaOH a 0°C y la mezcla se agitó durante 3 h. La reacción se particionó entre agua/Et₂O (3x300), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar 11,6 g de ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)metil-carbámico 3,4-difluoro-fenil éster crudo.

11.2

Una disolución de 11,6 g (conteniendo 31 mmol) de ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-metilcarbámico 3,4-difluoro-fenil éster crudo en 110 ml de 1,4-dibromobutano se trató con 3,16 g (9,3 mmol) de hidrógenosulfato de tetrabutilamonio y 200 ml de NaOH acuoso 50% y se agitó durante 2,5 días a TA. La reacción se extrajo (CH₂Cl₂ 2x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por columna flash de gel de sílice (primero con hexano para eliminar el dibromobutano y a continuación hexano/ EtOAc 1:1) para dar 4,06 g (31%) de ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluoro-fenil éster, MS: 420 (M, 1Br).

11.3

De forma análoga al ejemplo 11.1 y 11.2, la reacción de

trans-4-metilamino-ciclohexanol con alfa,alfa,alfa-trifluoro-p-cresol seguida de reacción con 1,4-dibromobutano rindió ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometilfenil éster,
5 MS: 452 (MH⁺, 1Br).

11.4

A una disolución de 16,1 g (124,7 mmol) de trans-4-metilamino-ciclohexanol en 40 ml CH₂Cl₂, se añadieron a 0°C 18,3ml (130,9 mmol, 1,05 eq) de 4-clorofenilcloroformiato y
10 22,4ml (130,9 mmol, 1,05 eq) de base de Huenig. La disolución se agitó a TA durante una noche, se diluyó, y se lavó con 1M HCl, disolución acuosa sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄. La cromatografía de columna sobre gel de sílice con EtOAc:hexano 1:1 rindió 32,2 g (91%) de
15 ácido trans-(4-hidroxí-ciclohexil)-metil-carbámico 4-clorofenil éster en forma de sólido blanco, MS: 283 (M, 1Cl).

11.5

A 1,46 g (5,1 mmol) de ácido trans-(4-hidroxí-ciclohexil)-metil-carbámico 4-clorofenil éster suspendido en 30 ml
20 (190,4 mmol, 37 eq) de 1,6-dibromohexano, se añadieron. 0,53 g (1,5 mmol, 0,3eq) hidrógenosulfato de tetrabutilamonio y 30 ml de NaOH acuoso al 50%. La mezcla se agitó a 50°C durante 1 día, se añadió CH₂Cl₂ y se separaron las fases. La fase inorgánica se extrajo con CH₂Cl₂, las fases
25 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El exceso de dibromuro se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con hexano:EtOAc 4:1 como eluyente rindiendo 2,04

g (89%) de ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster en forma de aceite amarillo claro, MS: 446 (M, 1Br, 1Cl).

11.6

5 De forma análoga al ejemplo 11.5. el ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster y 1,4-dibrombutano se hicieron reaccionar para dar ácido trans-[4-(4-bromobutoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster en forma de aceite amarillento, MS: 418
10 (M, 1Br, 1Cl).

11.7

De forma análoga al ejemplo 11.5, el ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster y 1,5-dibromopentano se hicieron reaccionar para dar ácido
15 trans-[4-(5-bromopentiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster en forma de aceite amarillo, MS: 433 (MH⁺, 1Br, 1Cl).

11.8

A una disolución de 1,26 ml (14,1 mmol) de 3-bromo-1-propanol y 3,5 ml (15,3 mmol) de 2,6-di-terc-butilpiridina
20 en 7 ml CH₂Cl₂ a 0°C, se añadió una disolución de 2,49 ml (14,8 mmol) de anhídrido trifluorometansulfónico en 3,6 ml de CH₂Cl₂. Después de 2,5h de agitación a 0°C, la disolución se evaporó, se disolvió en 7 ml de nitrometano y se trató
25 con una disolución de 2,0 g (7 mmol) de ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster y 3,23 ml (14,1 mmol) de 2,6-di-terc-butilpiridina en 27 ml de nitrometano. La mezcla de reacción se calentó a 60°C

durante 3,5 h y a continuación se diluyó con EtOAc, se lavó con 1M HCl, NaHCO₃ acuoso sat., y agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. La purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice con hexano/EtOAc 9:1 rindió ácido trans-[4-(3-bromopropoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster en forma de aceite amarillo, MS: 405 (MH⁺, 1Br, 1Cl).

11.9

A 3 g (23,2 mmol) de trans-4-metilamino-ciclohexanol en 120 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 4,2 ml (24,4 mmol, 1,05 eq) de N,N-diisopropiletilamina seguidos de 5,96 g (24,4 mmol, 1,05 eq) de cloruro de 4-(trifluorometil)-bencenosulfonilo en 50 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se agitó a TA durante una noche y la fase orgánica se extrajo con 1M KHSO₄, seguido de 5% NaHCO₃ y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La cromatografía de columna sobre gel de sílice con hexano:EtOAc 1:1 rindió 6,0 g (77%) de trans-N-(4-hidroxiciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de sólido blancuzco, MS: 338 (MH⁺).

20 11.10

De forma análoga al ejemplo 11.9, trans-4-metilaminociclohexanol y cloruro de 4-bromobenceno de sulfonilo se hicieron reaccionar para dar trans-4-bromo-N-(4-hidroxiciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida en forma de sólido blancuzco, MS: 348 (MH⁺, 1Br).

11.11

6 g (17,8 mmol) de trans-N-(4-hidroxiciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida se suspendieron en 100

ml (658 mmol, 37 eq) de 1,6-dibromohexano y se añadieron
1,8 g (5,3 mmol, 0,3 eq) de hidrógenosulfato de tetrabutila-
monio y 100 ml de NaOH acuoso al 50%. La mezcla de reacción
se agitó a 50°C durante 2 días, se añadió CH₂Cl₂ y se sepa-
5 raron las fases. La fase inorgánica se extrajo con CH₂Cl₂,
las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se
secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El exceso de dibromuro se
eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía
de columna sobre gel de sílice con hexano: EtOAc 4:1 rin-
10 diendo 8,3 g (93%) de trans N-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-
ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en
forma de aceite amarillo, MS: 500 (MH⁺, 1Br).

11.12

De forma análoga al ejemplo 11.11, trans-4-bromo-N-(4-
15 hidroxil-ciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida y 1,6-
dibromohexano se hicieron reaccionar para dar trans-4-
Bromo-N-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-
bencenosulfonamida en forma de sólido blancuzco, MS: 510
(MH⁺, 1Br).

20 11.13

De forma análoga al ejemplo 11.11, trans-N-(4-hidroxil-
ciclohexil)-N-metil-4trifluorometil-bencenosulfonamida y
1,3-dibromopropano se convirtieron para dar trans-N-[4-(3-
Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-
25 bencenosulfonamida en forma de semi-sólido blancuzco, MS:
320 [M-C₃H₆BrO]

11.14

De forma análoga al ejemplo 11.11, trans-N-(4-Hidroxil-

ciclohexil)-N-metil-4trifluorometil-bencenosulfonamida y
1,4-Dibrombutano se convirtieron para dar trans-N-[4-(4-
Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-
bencenosulfonamida en forma de semi-sólido amarillo claro,
5 MS: 320 [M-C₄H₈BrO].

11.15

De forma análoga al ejemplo 11.5, ácido trans-(4-hidroxi-
ciclohexil)-metil-carbámico terc-butil éster y 1,4-
dibromobutano se hicieron reaccionar para dar ácido trans-
10 [4-(4-bromo-butoxi)ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil
éster en forma de aceite amarillento, MS: 364 (MH⁺, 1Br).

11.16

5.7 g (15,65 mmol) de ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-
ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster se trató a TA
15 con 20 ml de 4N HCl en dioxano. Después de 18 h a esta tem-
peratura, se añadió t-butil metiléter para dar después de
filtración 4,34 g (92%) de hidrocloruro de trans-[4-(4-
bromobutoxi)-ciclohexil]-metil-amina, MS: 264 (MH⁺, 1Br).

11.17

20 Una disolución de 1,5 mmol de triclorometil-cloroformiato
(difosgeno) en 20 ml de CH₂Cl₂ se trató a 0°C con 3 mmol de
2,4-difluoro-fenol y 3 mmol de quinolina y a continuación
se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se
enfrió a continuación (0°C) y se añadió una disolución de 1
25 mmol de [4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-amina (pre-
viamente preparada a partir de hidrocloruro de trans[4-(4-
bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-amina por extracción con
NaHCO₃ acuoso/EtOAc) y 2,5 mmol de piridina en 3 ml de

CH₂Cl₂. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se evaporó para dar ácido trans-[4-(4-bromobutoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 2,4-difluoro-fenil éster crudo que se utilizó directamente en el siguiente

5 paso, ver Ejemplo 12.39-12.44.

11.18

De forma análoga al ejemplo 11.4, hidrocloreuro de trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-amina y isobutil cloroformiato (con 2,1 eq N,N-diisopropiletilamina) se hicieron

10 reaccionar para dar ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster que se utilizó directamente en los pasos siguientes. Ver Ejemplo 12.45-12.54.

11.19

15 De forma análoga al ejemplo 11.9, hidrocloreuro de trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-amina y cloruro de 3,4-difluoro-bencenosulfonilo (con 2,1 eq de N,N-diisopropiletilamina) se hicieron reaccionar para dar trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil] 3,4-difluoro-N-

20 metil-benceno-sulfonamida que se utilizó directamente en los pasos siguientes. Ver Ejemplo 12.55-12.56 y 12.65 y 12.66.

11.20

De forma análoga al ejemplo 11.9, hidrocloreuro de trans-[4-

25 (4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-amina y cloruro de 2,4-difluoro-bencenosulfonilo (con 2,1 eq de N,N-diisopropiletilamina) se hicieron reaccionar para dar trans-N-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-2,4-difluoro-N-metil-

497
196

bencenosulfonamida que se utilizó directamente en los pasos siguientes. Ver Ejemplo 12.57-12.58 y 12.65 y 12.66.

11.21

De forma análoga al ejemplo 11.9, hidrocloreuro de trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-amina y cloruro de 4-nitro-bencenosulfonilo (con 2,1 eq de N,N-diisopropil-etilamina) se hicieron reaccionar para dar trans-N-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida, MS: 451 (MH⁺).

10 11.22

De forma análoga al ejemplo 11.9, trans-4-amino-ciclohexanol y cloruro de 4-(trifluorometil)-bencenosulfonilo se convirtieron para dar trans-N-(4-Hidroxi-ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en
15 forma de sólido blanco, 176,2°C, MS 322 (M-H).

11.23

A 4 g (12,4 mmol) de trans-N-(4-Hidroxi-ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en 20 ml de DMF se añadieron 5,1 g (37,1 mmol, 3,3 eq) de K₂CO₃ y 2,04 ml (27,2
20 mmol, 2,2 eq) de etil bromuro. La mezcla se agitó a 35°C durante una noche, se concentró a vacío y se disolvió en CH₂Cl₂ y agua. Se separaron las fases y la fase inorgánica se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El producto
25 crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH 95:5 para dar 1,6 g (38%) de trans-N-Etil-N-(4-hidroxiciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de aceite marrón, MS: 351(M).

11.23

De forma análoga al ejemplo 11.11, trans-N-Etil-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y 1,4-Dibromobutano se convirtieron para dar trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-etil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de aceite incoloro, MS 470 (M-CH₃, 1Br).

Ejemplo 12

Una disolución de 0,25 mmol (1 equivalente) de bromuro en 0,7 ml de DMA seca se trató con una disolución de 0,5 mmol (2 equivalentes) de la amina secundaria en 0,15 ml DMA seca a temperatura ambiente. Después de 16 h, se añadieron nuevamente 2 equivalentes de amina secundaria a la disolución. La mezcla de reacción se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente, se trató con 0,2 ml de ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativo [RP-18, acetonitrilo (0,1% HCOOH)/agua (0,1% HCOOH), 10% a 95% acetonitrilo]. Tras evaporación, la amina terciaria se obtuvo como una mezcla de hidrobromuro y formiato de amina. Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los correspondientes bromuros y aminas secundarias:

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Bromuro	Amina secun- daria
--------------	-----------	-----------------------	---------	--------------------------

12.1	Ácido trans-(4-(4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino-butoxi]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster	461	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster	2-(Etil-amino)-etanol
12.2	Ácido trans-[4-(4-dietilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster	445	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster	Dietil-amina
12.3	Ácido trans-[4-(4-dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster	417	Ácido trans-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster	Dime-til-amina

12.4	Ácido trans-(4-(4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi)-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-feniléster	477	Ácido trans-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-feniléster	Dieta-nol-amina
12.5	Ácido trans-metil-[4-[4-(metil-propil-amino)-butoxi]-ciclohexil]-carbámico 4-trifluorometil-feniléster	445	Ácido trans-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-feniléster	N-Metil-propil-amina
12.6	Ácido {4-[trans-4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 3,4-difluoro-fenil éster	411	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluoro-feniléster;	Alilme-til-amina

-201
200

12.7	Ácido [trans-4-(4-dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluorofenil éster	385	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluorofeniléster	Dimetil-amina 33% en EtOH 5.6M
12.8	Ácido (trans-4-(4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi)-ciclohexil)-metil-carbámico 3,4-difluorofenil éster	429	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluorofeniléster	Etil-(2-hidroxi-etil)-amina
12.9	Ácido [trans-4-(4-dietilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluorofenil éster	413	Ácido trans-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluorofeniléster	Dietil-amina

12.10	Ácido metil-[trans-4-(4-piperidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-carbámico 3,4-difluorofenil éster	425	Ácido trans-[4-(4-bromobutoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluorofeniléster	Piperidina
12.11	Ácido [trans-4-(4-azetidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluorofenil éster	397	Ácido trans-[4-(4-bromobutoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluorofeniléster	Azeti- dina
12.12	Ácido metil-[trans-4-(4-morfolin-4-il-butoxi)-ciclohexil]-carbámico 3,4-difluorofenil éster	427	Ácido trans-[4-(4-bromobutoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluorofeniléster	Morfolina

203
202

12.13	Ácido metil-[trans-4-(4-pirrolidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-carbámico 3,4-difluorofenil éster	411	Ácido trans-[4-(4-bromobutoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluorofeniléster	Pirrolidina
12.14	Ácido (4-{trans-4-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 3,4-difluorofenil éster	443	Ácido trans-[4-(4-bromobutoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluorofeniléster	Etil-(2-metoxi-etil)-amina
12.15	Ácido trans-metil-(4-[4-(metil-propil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-carbámico 3,4-difluorofenil éster	413	Ácido trans-[4-(4-bromobutoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 3,4-difluorofeniléster	N-Metil-propil-amina

Se prepararon además los siguientes compuestos a partir de los correspondiente bromuros y aminas secundarias:

204
203

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Bromuro	Amina secun- daria
12.16	trans-N-(4-{3-[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-propoxi}-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	481	trans-N-[4-(3-Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-benceno-sulfonamida	N-(2-metoxi-etil)-etil-amina
12.17	trans-N-(4-[3-(3,6-Dihidro-2H-piridin-1-il)-propoxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	461	trans-N-[4-(3-Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	1,2,3,6-Tetra-hidro-piridina
12.18	trans-N-Metil-N-(4-[3-(metil-propil-amino)-propoxil-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	451	trans-N-[4-(3-Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	N-Metil-propil-amina

205
204

12.19	trans-N-(4-[4-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	481	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	2-(Etil-amino)-etanol
12.20	trans-N-[4-(4-Dietilamino-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida	465	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	N-Dietil-amina
12.21	trans-N-[4-(4-Dimetilamino-butoxi)ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	437	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Dimetilamina 33% en EtOH 5.6M
12.22	trans-N-(4-[4-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-butoxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida	481	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	N-(2-Metoxi-etil)-metil-amina

12.23	trans-N-(4-{4-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]butoxi)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida	467	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	2-(Metilamino)-etanol
12.24	trans-N-(4-{4-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]butoxi)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	497	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Dieta-nol-amina
12.25	trans-N-{4-[4-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	477	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Ciclo-propil-metil-amina
12.26	trans-N-Metil-N-[4-(4-morfolin-4-il-butoxi)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	479	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Morfo-lina

12.27	trans-N-(4-[4-(3,6-Dihidro-2H-piridin-1-il)-butoxi]ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	475	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	1,2,3,6-Tetrahidropiridina
12.28	trans-N-Metil-N-(4-[4-(metil-propil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	465	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	N-Metil-propilamina
12.29	trans-N-(4-[4-[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-butoxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	495	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	N-(2-metoxi-etil)-etilamina
12.30	trans-N-(4-[3-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-propoxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida	467	trans-N-[4-(3-Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	N-(2-Metoxi-etil)-metilamina

208
207

12.31	trans-N-(4-[3-(Alil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	449	trans-N-[4-(3-Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	N-Metil-alil-amina
12.32	trans-N-(4-(3-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoxi)-ciclohexil) N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida	467	trans-N-[4-(3-Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	2-(Etil-amino)-etanol
12.33	trans-N-[4-(3-Dietilamino-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida	451	trans-N-[4-(3-Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	N-Dietil-amina

12.34	trans-N-(4-{3-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]propoxi}-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida	453	trans-N-[4-(3-Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	2-(Metil-amino)-etanol
12.35	trans-N-(4-{3-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoxi}-ciclohexil) N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	483	trans-N-[4-(3-Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Di-etanol-amina
12.36	trans-N-(4-[3-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-propoxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	463	trans-N-[4-(3-Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Ciclo-propil-metil-metil-amina
12.37	trans-N-Metil-N-[4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	449	trans-N-[4-(3-Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Pirro-lidina

12.38	trans-N-Metil-N-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	465	trans-N-[4-(3-Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Morfolina
-------	--	-----	--	-----------

Se prepararon además los siguientes compuestos a partir de los correspondientes bromuros y aminas secundarias:

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Bromuro	Amina secun- daria
12.39	Ácido trans-[4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil]-metil-carbámico 2,4-difluoro-fenil éster	411	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 2,4-difluoro-feniléster	Alilmetil- til- amina
12.40	Ácido trans-[4-(4-dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 2,4-difluoro-fenil éster	385	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 2,4-difluoro-feniléster	Dimetil-am- til-am- ina 33% en EtOH 5.6M

12.41	Ácido trans-(4-(4-[etil-(2-hidroxietil)-amino]-butoxi)-ciclohexil)-metilcarbámico 2,4-difluorofenil éster	429	Ácido trans-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-metilcarbámico 2,4-difluorofeniléster	Etil-(2-hidroxi-etil)-amina
12.42	Ácido trans-metil-[4-(4-morfolin-4-il-butoxi)-ciclohexil]-carbámico 2,4-difluorofenil éster	427	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metilcarbámico 2,4-difluorofenil éster	Morfolina
12.43	Ácido trans-(4-(4-[etil-(2-metoxietil)-amino]-butoxi)-ciclohexil)-metilcarbámico 2,4-difluorofenil éster	443	Ácido trans-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-metilcarbámico 2,4-difluorofenil éster	Etil-(2-metoxietil)-amina
12.44	Ácido trans-metil-(4-[4-(metil-propil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-carbámico 2,4-difluorofenil éster	413	Ácido trans-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-metilcarbámico 2,4-difluorofeniléster	N-Metil-propil-amina

12.45	Ácido trans-[4-(4-dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster	329	Ácido trans-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster	Dime-til-am-ina 33% en EtOH 5.6M
12.46	Ácido trans-(4-(4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi)-ciclohexil)-metil-carbámico isobutil éster	373	Ácido trans-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster	Etil-(2-hidro-xi-etil)-amina
12.47	Ácido trans-[4-(4-dietilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster	357	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster	Dieti-lamina
12.48	Ácido trans-[4-(4-azetidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster	341	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster	Azeti-dina

12.49	Ácido trans-metil-[4-(4-morfolin-4-il-butoxi)-ciclohexil]-carbámico isobutil éster	371	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster	Morfolina
12.50	Ácido trans-metil-[4-(4-pirrolidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-carbámico isobutil éster	356	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster	Pirrolidina
12.51	Ácido trans-(4-{4-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-metil-carbámico isobutil éster	387	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster	Etil - (2-metoxi-etil)-amina
12.52	Ácido trans-metil-[4-[4-(metil-propil-amino)-butoxi]-ciclohexil]-carbámico isobutil éster	357	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster	N-Metil-propil-amina

12.53	Ácido trans-(4-{4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-metil-carbámico isobutil éster	389	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster	2-(Hidroxi-etil)-amino-etanol
12.54	Ácido trans-(4-[4-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-metil-carbámico isobutil éster	369	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico isobutil éster	Ciclopropil-metil-metil-amina
12.55	trans-3,4-Difluoro-N-metil-N-(4-[4-(metil-propil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-bencenosulfonamida	433	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-3,4-difluoro-N-metil-bencenosulfonamida	N-Metil-propil-amina
12.56	trans-N-(4-{4-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-3,4-difluoro-N-metil-bencenosulfonamida	449	trans-N-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-3,4-difluoro-N-metil-bencenosulfonamida	2-(Hidroxi-etil)-amino-etanol

12.57	trans-2,4-Difluoro-N-metil-N-(4-[4-(metil-propil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-bencenosulfonamida	433	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-2,4-difluoro-N-metil-bencenosulfonamida	N-Metil-propil-amina
12.58	trans-N-(4-[4-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi]-ciclohexil)-2,4-difluoro-N-metil-bencenosulfonamida	449	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-2,4-difluoro-N-metil-bencenosulfonamida	2-(Hidroxi-etil)-amino-etanol
12.59	trans-N-Metil-4-nitro-N-[4-(4-piperidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-bencenosulfonamida	454	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida	Piperidina
12.60	trans-N-(4-[4-[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-butoxi]-ciclohexil)-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida	472	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida	Etil-(2-metoxi-etil)-amina

12.61	trans-N-[4-(4-Dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida	414	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida	Dimetilamina 33% en EtOH 5.6M
12.62	trans-N-[4-(4-Alilmetil-amino)-butoxi]-ciclohexil)-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida	439	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida	Alilmetilamina
12.63	trans-N-(4-(4-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi)-ciclohexil)-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida	458	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida	2-(Hidroxi-etil)-amino-etanol
12.64	trans-N-(4-[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-butoxi]-ciclohexil)-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida	469 (M)	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-nitro-bencenosulfonamida	4-Hidroxipiperidina

Se prepararon además los siguientes compuestos, en que 2 equivalentes de la correspondiente amina se hicieron reaccionar con 1 equivalente del correspondiente bromuro, de acuerdo con el procedimiento antes descrito:

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Bromuro	Amina secun- daria
12.65	trans-4-Dimetilamino-N-[4-(4-dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-3-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida	430	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-3,4-difluoro-N-metil-bencenosulfonamida	Dime- til-am- ina 33% en EtOH 5.6 M
12.66	trans-4-Dimetilamino-N-[4-(4-dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-2-fluoro-N-metil-bencenosulfonamida	430	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-2,4-difluoro-N-metil-bencenosulfonamida	Dimeti- lamina 33% en EtOH 5.6 M

Ejemplo 13

1 eq del bromuro se trata con 3 eq de amina en (4-10 ml/mmol bromuro) de DMA a TA hasta que no se detecta material de partida por CCF. La disolución se concentra y el
5 residuo se redissuelve en CH₂Cl₂/ NaHCO₃ acuoso al 5%. Se separan las fases, y la fase inorgánica se extrae con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄. El material crudo se purifica por cromatografía de flash. Los siguientes compuestos se prepa-
10 raron a partir de los correspondientes bromuros y aminas:

218
217

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Bromuro	Amina
13.1	Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	409 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Alilmetil- amina
13.2	Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	424 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(5-bromo-pentiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Alilmetil- amina
13.3	Ácido trans-[4-(6-dimetilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	411 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Dimetil-am- ina 33% en EtOH 5.6 M

13.4	Ácido trans-[4-(4-dimetilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	383 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Dime-til-am-ina 33% en EtOH 5.6 M
13.5	Ácido trans-[4-(5-dimetilamino-pentiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	397 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(5-Bromo-pentiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Dime-til-am-ina 33% en EtOH 5.6 M
13.6	Ácido trans-(4-(6-[etil-(2-hidroxí-etil)-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	456 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	2-Etil-amino-etanol
13.7	Ácido trans-(4-(4-[etil-(2-hidroxí-etil)-amino]-butoxi)-ciclohexil)-metilcarbámico 4-clorofenil éster	427 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	2-Etil-amino-etanol

13.8	Ácido trans-(4-{5-[etil-(2-hidroxil-etil)-amino]-pentiloxi)-ciclohexil)metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	442 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(5-Bromo-pentiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	2-Etil-amino-etanol
13.9	Ácido trans-(4-{6-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	470 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	N-(2-Metoxi-etil)-etil-amina
13.10	Ácido trans-(4-{4-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-butoxi)-ciclohexil)-metilcarbámico 4-clorofenil éster	442 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	N-(2-Metoxi-etil)-etil-amina
13.11	Ácido trans-(4-{3-(alil-metilamino)-propoxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	395 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(3-bromo-propoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Alilmetil-amina

13.12	Ácido trans-(4-{3-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-propoxi)-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	427 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(3-bromo-propoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	N-(2-Metoxi-etil)-etil-amina
13.13	Ácido trans-(4-{5-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-pentiloxi)-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	456 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(5-bromo-pentiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	N-(2-Metoxi-etil)-etil-amina
13.14	Ácido trans-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	369 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(3-bromo-propoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Dimetilamina 33% en EtOH 5.6 M
13.15	Ácido trans-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoxi)-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	413 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(3-bromo-propoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	2-Etil-amino-etanol

13.16	Ácido trans-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster	409 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(3-bromo-propoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Piperi- dina
13.17	Ácido trans-metil-[4-(4-piperidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster	424 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Piperi- dina
13.18	Ácido trans-metil-[4-(6-piperidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster	452 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Piperi- dina
13.19	Ácido trans-metil-[4-(5-piperidin-1-il-pentiloxi)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster	438 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(5-bromo-pentiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Piperi- dina

13.20	Ácido trans-[4-(3-dietilamino-propoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	397 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(3-bromo-propoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Dietil- amina
13.21	Ácido trans-[4-(6-dietilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	440 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Dietil- amina
13.22	Ácido trans-[4-(4-dietilamino-butoxi)-ciclohexil]-metil - carbámico 4-cloro-fenil éster	411 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Dietil- amina
13.23	Ácido trans-[4-(5-dietilamino-pentiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	426 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(5-bromo-pentiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Dietil- amina

13.24	Ácido trans-metil-[4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster	395 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(3-bromo-propoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Pirro- lidina
13.25	Ácido trans-metil-[4-(6-pirrolidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster	436 (1 Cl) M-H ⁻	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Pirro- lidina
13.26	Ácido trans-(4-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	442 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	2-(Meti- lami- no)- etanol
13.27	Ácido trans-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-butoxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	413 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	2-(Meti- lami- no)- etanol

13.28	Ácido trans-(4-{5-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-pentiloxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	427 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(5-bromo-pentiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	2-(Metilamino)-etanol
13.29	Ácido trans-metil-[4-(4-pirrolidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster	409 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(4-bromo-butoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Pirrolidina
13.30	Ácido trans-metil-[4-(5-pirrolidin-1-il-pentiloxi)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster	424 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(5-bromo-pentiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Pirrolidina
13.31	Ácido trans-(4-{3-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-propoxi}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	399 (1 Cl)	Ácido trans-[4-(3-bromo-propoxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	2-(Metilamino)-etanol

Se prepararon además los siguientes compuestos a partir de los correspondiente bromuros y aminas:

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Educto 1	Educto 2
13.32	trans-N-(4-[6-(Alil- metil-amino)-hexiloxi]- ciclohexil)-4-bromo-N- metil- bencenosulfonamida	501 (1 Br)	trans-4-Bromo- N-[4-(6-bromo- hexiloxi)- ciclohexil]-N- metil- bencenosulfona- mida	N- Alilme- til- amina
13.33	trans-4-Bromo-N-[4-(6- dimetilamino-hexiloxi)- ciclohexil]-N-metil- bencenosulfonamida	475 (1 Br)	trans-4-Bromo- N-[4-(6-bromo- hexiloxi)- ciclohexil]-N- metil- bencenosulfona- mida	Dime- til-am- ina 33% en EtOH 5.6 M
13.34	trans-4-Bromo-N-(4-(6- [(2-metoxi-etil)-metil- amino]-hexiloxi)-ciclo- hexil)-N-metil- bencenosulfonamida*	519 (1 Br)	trans-4-Bromo- N-[4-(6-bromo- hexiloxi)- ciclohexil]-N- metil- bencenosulfona- mida	N-(2- Metoxi- etil)- metil- amina

13.35	trans-N-(4-[6-(Alil- metil-amino)-hexiloxi]- ciclohexil)-N-metil-4- trifluorometil- bencenosulfonamida	528	trans-N-[4-(6- Bromo- hexiloxi)- ciclohexil]-N- metil-4-trifluo- rometil- bencenosulfona- mida	N- Alilme- til- amina
13.36	trans-N-[4-(6- Dimetilamino-hexiloxi)- ciclohexil]-N-metil-4- trifluorometil- bencenosulfonamida	465	trans-N-[4-(6- Bromo- hexiloxi)- ciclohexil]-N- metil-4-trifluo- rometil- bencenosulfona- mida	Dime- til- amina 33% en EtOH 5.6 M
13.37	trans-N-(4-{6-[(2- Metoxi-etil)-metil- amino]-hexiloxi)-ciclo- hexil)-N-metil-4- trifluorometil- bencenosulfonamida	509	trans-N-[4-(6- Bromo- hexiloxi)- ciclohexil]-N- metil-4-trifluo- rometil- bencenosulfona- mida	N-(2- Metoxi- etil)- metil- amina

13.38	trans-4-Bromo-N-[4-(6-dietilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	503 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromohexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	Dietil- amina
13.39	trans-4-Bromo-N-{4-[6-(isopropil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-bencenosulfonamida	503 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromohexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	Isopro- pilme- til- amina
13.40	trans-4-Bromo-N-metil-N-[4-(6-pirrolidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-bencenosulfonamida	501 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromohexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	Pirro- lidina

13.41	trans-N-[4-(6-Dietilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	493	trans-N-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Dietil-amina
13.42	trans-N-[4-(6-(Isopropil-metil-amino)-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	493	trans-N-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Isopropilmetil-amina
13.43	trans-N-Metil-N-[4-(6-pirrolidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	491	trans-N-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Pirrolidina

13.44	trans-N-[4-(3-Alila- mino-propoxi)- ciclohexil]-N-metil-4- trifluorometil- bencenosulfonamida	435	trans-N-[4-(3- Bromo-propoxi)- ciclohexil]-N- metil-4-trifluo- rometil- bencenosulfona- mida	N-Alil- amina
13.45	trans-N-(4-[4-(Alil- metil-amino)-butoxi]- ciclohexil)-N-etil-4- trifluorometil- bencenosulfonamida	477	trans-N-[4-(4- Bromo-butoxi)- ciclohexil]-N- etil-4-trifluo- rometil- bencenosulfona- mida	N-Alil- metil- amina
13.46	trans-N-[4-(4- Dimetilamino-butoxi)- ciclohexil]-N-etil-4- trifluorometil- bencenosulfonamida	451	trans-N-[4-(4- Bromo-butoxi)- ciclohexil]-N- etil-4-trifluo- rometil- bencenosulfona- mida	Dime- til- amina
13.47	trans-N-Etil-N-(4-{4- [(2-hidroxi-etil)- metil-amino]-butoxi}- ciclohexil)-4-trifluo- rometil- bencenosulfonamida	481	trans-N-[4-(4- Bromo-butoxi)- ciclohexil]-N- etil-4-trifluo- rometil- bencenosulfona- mida	Metil- aminoe- tanol

13.48	trans-N-Etil-N-(4-{4- [(2-metoxi-etil)-metil- amino]-butoxi}- ciclohexil)-4-trifluo- rometil- bencenosulfonamida	495	trans-N-[4-(4- Bromo-butoxi)- ciclohexil]-N- etil-4-trifluo- rometil- bencenosulfona- mida	N-(Meto- xi- etil)- metil- amina
13.49	trans-N-Etil-N-(4-{4- [etil-(2-hidroxi-etil)- amino]-butoxi}- ciclohexil)-4-trifluo- rometil- bencenosulfonamida	495	trans-N-[4-(4- Bromo-butoxi)- ciclohexil]-N- etil-4-trifluo- rometil- bencenosulfona- mida	Etil- amino- etanol
13.50	trans-N-Etil-N-(4-{4- [etil-(2-metoxi-etil)- amino]-butoxi}- ciclohexil)-4-trifluo- rometil- bencenosulfonamida	509	trans-N-[4-(4- Bromo-butoxi)- ciclohexil]-N- etil-4-trifluo- rometil- bencenosulfona- mida	N-(Meto- xi- etil)- etil- amina
13.51	trans-N-(4-{4-[Bis-(2- hidroxi-etil)-aminò]- butoxi}-ciclohexil)-N- etil-4-trifluorometil- bencenosulfonamida	511	trans-N-[4-(4- Bromo-butoxi)- ciclohexil]-N- etil-4-trifluo- rometil- bencenosulfona- mida	Dieta- nol- amina

13.52	trans-N-[4-(4-Dietilamino-butoxi)-ciclohexil]-N-etil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	479	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-etil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Dietil-amina
13.53	trans-N-[4-(4-Alilamino-butoxi)-ciclohexil]-N-etil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	463	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-etil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Alil-amina
13.54	trans-N-Etil-N-[4-(4-piperidin-1-il-butoxi)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	491	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-etil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Piperi-dina
13.55	trans-N-Etil-N-(4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butoxi]-ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	506	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-etil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	1-Metil-pipera-zina

Ejemplo 14

Una disolución de la amina secundaria (0,6 mmol; 3,5 equivalentes) en 0,7 ml de DMF seca se trata con 0,17 mmol (1 equivalente) del bromuro en 0,25 ml de DMF seca, además de
5 con 0,17 mmol (1 equivalente) de 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno(1,5-5) (DBU). La mezcla de reacción se agita durante una noche a 50°C. A continuación se trata con 0,2 ml de ácido fórmico y se purifica por HPLC preparativo [RP-18, acetonitrilo (0,1% HCOOH)/agua (0,1%
10 HCOOH), 10% a 95% acetonitrilo]. Tras evaporación, se obtiene la amina terciaria como una mezcla de formiato y hidrobromuro de amina. Los siguientes compuestos pueden prepararse a partir de los correspondientes bromuros y aminas secundarias:

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Bromuro	Amina secun- daria
14.1	trans-4-Bromo-N-(4-(6- [(2-metoxi-etil)-metil- amino]-hexiloxi)- ciclohexil)-N-metil- bencenosulfonamida	519 (1 Br)	trans-4-Bromo- N-[4-(6-bromo- hexiloxi)- ciclohexil]-N- metil- bencenosulfona- mida	N-(2- metoxi- etil)- metil- amina

14.2	trans-N-(4-{6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	509	trans-N-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	N-(2-metoxi-etil)-metil-amina
14.3	trans-4-Bromo-N-metil-N-[4-(6-morfolin-4-il-hexiloxi)-ciclohexil]-bencenosulfonamida	517 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	Morfolina
14.4	trans-N-[4-(6-Azetidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-4-bromo-N-metil-bencenosulfonamida	487 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	Trimetilenamina

14.5	trans-4-Bromo-N-{4-[6-(butil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-bencenosulfonamida	517 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	N-Metil-butil-amina
14.6	trans-4-Bromo-N-metil-N-[4-(6-piperidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexilbencenosulfonamida	515 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	Piperidina
14.7	trans-4-Bromo-N-{4-[6-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-bencenosulfonamida	513 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	1,2,3,6-Tetrahidropiridina
14.8	trans-4-Bromo-N-(4-{6-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-hexiloxi)-ciclohexil}-N-metil-bencenosulfonamida	519 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	2-(Etilamino)-etanol

14.9	trans-4-Bromo-N-(4-[6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-hexiloxil-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	517 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	(R)-3-Hidroxi-pirrolidina
14.10	trans-4-Bromo-N-metil-N-(4-[6-(metil-propil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-bencenosulfonamida	503 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	N-Metil-propilamina
14.11	trans-4-Bromo-N-[4-(6-dialilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	527 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	Dialilamina
14.12	trans-4-Bromo-N-(4-[6-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida	545 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	4-Hidroxi-metil-piperidina

14.13	trans-4-Bromo-N-(4-{6- [(2-hidroxi-etil)- metil-amino]-hexiloxi)- ciclohexil)-N-metil- bencenosulfonamida	505 (1 Br)	trans-4-Bromo- N-[4-(6-bromo- hexiloxi)- ciclohexil]-N- metil- bencenosulfona- mida	2-Hidro- xi- etil- metil- amina
14.14	trans-4-Bromo-N-metil- N-{4-[6-(4-metil- piperidin-1-il)- hexiloxi]-ciclohexil)- bencenosulfonamida	529 (1 Br)	trans-4-Bromo- N-[4-(6-bromo- hexiloxi)- ciclohexil]-N- metil- bencenosulfona- mida	4-Metil- piperi- dina
14.15	trans-4-Bromo-N-{4-[6- (4-hidroxi-piperidin-1- il)-hexiloxi]- ciclohexil)-N-metil- bencenosulfonamida	531 (1 Br)	trans-4-Bromo- N-[4-(6-bromo- hexiloxi)- ciclohexil]-N- metil- bencenosulfona- mida	4-Hidro- xi- pipe- ridina

14.16	trans-4-Bromo-N-{4-[6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-bencenosulfonamida	515 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-bencenosulfonamida	N-Metil-ciclo-propa-no-metil-metil-amina
14.17	Ácido trans-[(6-{4-[(4-Bromo-bencenosulfonil)-metil-amino]-ciclohexiloxil}-hexil)-metil-amino]-acético etil éster	547 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	Sarco-sina etil éster hidro-cloruro
14.18	trans-N-Metil-N-[4-(6-morfolin-4-il-hexiloxi)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	507	trans-N-[4-(6-Bromo-hex-iloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluo-rometil-bencenosulfonamida	Morfo-lina

14.19	trans-N-[4-(6-Azetidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	477	trans-N-[4-(6-Bromo-hex-iloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Trime-tilen-amina
14.20	trans-N-[4-[6-(Butil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	507	trans-N-[4-(6-Bromo-hex-iloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	N-Metil-but-il-amina
14.21	trans-N-Metil-N-[4-(6-piperidin-1-il-hexiloxi)ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	505	trans-N-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Piperi-dina

14.22	trans-N-{4-[6-(3,6-Dihidro-2H-piridin-1-il)-hexiloxi]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	503	trans-N-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	1,2,3,6-Tetra-hidro-piridina
14.23	trans-N-(4-(6-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	509	trans-N-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	2-(Etila-mino)-etanol
14.24	trans-N-(4-[6-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	507	trans-N-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	(R)-3-Hidro-xi-pirrolidina

14.25	trans-N-Metil-N-(4-[6-(metil-propil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	493	trans-N-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	N-Metil-propil-amina
14.26	trans-N-[4-(6-Dialilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	517	trans-N-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Dialil-amina
14.27	trans-N-(4-[6-(4-Hidroximetil-piperidinil)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	535	trans-N-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	4-Hidroxi-metil-piperidina

14.28	trans-N-(4-(6-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	495	trans-N-[4-(6-Bromo-hex-iloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	2-Hidroxi-etil-metil-amina
14.29	trans-N-(4-[6-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	521	trans-N-[4-(6-Bromo-hex-iloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	4-Hidroxi-piperidina
14.30	trans-N-(4-[6-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	505	trans-N-[4-(6-Bromo-hex-iloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	N-Metil-ciclopropa-no-metil-amina

14.31	Ácido trans-[Metil-(6-(4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonyl)-amino]-ciclohexiloxi)-hexil)-amino]-acético etil éster	537	trans-N-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Sarcosina etil éster hidrocloruro
-------	---	-----	---	-----------------------------------

Ejemplo 15

Una disolución de 1,02 mmol (6 equivalentes) de amina primaria en 0,7 ml de DMF seca se trató con 0, 17 mmol (1 equivalente) de bromuro en 0,25 ml de DMF seca, además de 5 0, 17 mmol (1 equivalente), de 1,8-Diazabicyclo [5,4,0] undec-7-eno(1,5-5) (DBU). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50°C, se trató con 0,2 ml de ácido fórmico y se purificó por HPLC preparativo [RP-18, acetonitrilo (0,1% HCOOH)/agua (0,1% HCOOH), 10% a 95% acetonitrilo].

10 Tras evaporación, se obtuvo la amina secundaria como una mezcla de formiatos y hidrobromuros de amina. Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los correspondientes bromuros y aminas:

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Bromuro	Amina
--------------	-----------	-----------------------	---------	-------

15.1	trans-N-[4-(6-Alilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-4-bromo-N-metil-bencenosulfonamida	487 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromohexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	Alil-amina
15.2	trans-4-Bromo-N-[4-(6-(2-hidroxi-etilamino)-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	491 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromohexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	2-Etanolamina
15.3	trans-4-Bromo-N-[4-(6-etilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	475 (1 Br)	trans-4-Bromo-N-[4-(6-bromohexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	Etil-amina
15.4	trans-N-[4-[4-(2-Hidroxi-etilamino)-butoxi]-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	453	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Etanolamina

15.5	trans-N-[4-(4-Etilamino-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	437	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	N-Etil-amina
15.6	trans-N-[4-(3-(2-Hidroxi-etilamino)-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	439	trans-N-[4-(3-Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Etanol-amina
15.7	trans-N-[4-(3-Etilamino-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	423	trans-N-[4-(3-Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	N-Etil-amina

15.8	trans-N-[4-(6-Alilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	477	trans-N-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Alilamina
15.9	trans-N-[4-(3-Alilamino-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	435	trans-N-[4-(3-Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	N-Metilalilamina
15.10	trans-N-[4-(4-Alilamino-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	449	trans-N-[4-(4-Bromo-butoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Alilamina

Ejemplo 16

16.1

A 10 g (40,1 mmol) de ácido trans-4-hidroxiciclohexilcarbámico bencil éster en 40 ml de DMF, se añadieron 4,09 g (60,1 mmol, 1,5 eq) de imidazol y 6,65 g (44,1 mmol, 1,1 eq) de TBDMSCl en 20 ml de DMF a 0°C. La

mezcla se calentó a 50°C y se agitó a esta temperatura durante 2h. Se añadió una disolución saturada de NaHCO₃, la mezcla se concentró y se redisolvió en éter/agua. Se separaron las fases y la fase inorgánica se extrajo con éter.

5 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice con hexano:EtOAc 5:1 como eluyente rindiendo 11,8 g (81%) de ácido trans-[4-(terc-butil-dimetilsilaniloxy)-ciclohexil]-carbámico bencil éster en

10 forma de goma incolora, MS: 348 (M-CH₃).

16.2

A una suspensión de 0,58 g (55% en aceite mineral, 13 mmol, 1,2eq) de hidruro sódico en 20 ml DMF, se añadió lentamente una disolución de 4,2 g (11 mmol) de ácido trans-[4-(terc-

15 butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexil]carbámico bencil éster en 10 ml de DMF. La temperatura se aumentó lentamente hasta 50°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1h. Se añadieron a TA 0,9 ml (14 mmol; 1,3 eq) de yodometano y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadieron 0,58 g más (55% en

20 aceite mineral, 13 mmol, 1,2eq) de hidruro sódico y 0,9 ml (14 mmol; 1,3 eq) de yodometano y la mezcla de reacción se agitó durante 1 día. Se añadió disolución acuosa de NH₄Cl y la fase inorgánica se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó rindiendo 3,1 g (72%)

25 de ácido trans-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster.

16.3

A una disolución de 3,1 g (8 mmol) de ácido trans-[4-(terc-

butil-dimetil-silaniiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster en 20 ml de THF, se añadieron 10,3 ml (1M, 10,3 mmol, 1,3 eq) de fluoruro de tetrabutilamonio en THF a 6°C y la mezcla se agitó a TA durante 2 días. Se añadió agua, se separaron las fases y la fase inorgánica se extrajo con éter y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La cromatografía de columna sobre gel de sílice con un gradiente EtOAc:hexano 1:4 - EtOAc rindió 1,9 g (92%) de ácido trans-(4-hidroxíciclohexil)-metil-carbámico bencil éster en forma de aceite naranja, MS: 263 (M).

16.4

De forma análoga a los ejemplos 16.2 y 16.3, a partir de ácido trans-[4-(terc-butil-dimetil-silaniiloxi)ciclohexil]-carbámico bencil éster y bromoetano, se obtuvo ácido trans-etil-(4-hidroxíciclohexil)-carbámico bencil éster en forma de aceite naranja, MS: 277 (M).

16.5

De forma análoga a los ejemplos 16.2 y 16.3, a partir de ácido trans-[4-(terc-butil-dimetil-silaniiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster y bromuro de alilo, se obtuvo ácido trans-alil-(4-hidroxí-ciclohexil)-carbámico bencil éster en forma de aceite naranja, MS: 289 (M).

16.6

De forma análoga a los ejemplos 16.2 y 16.3, a partir de ácido trans-[4-(terc-butil-dimetil-silaniiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster y bromuro de bencilo, se obtuvo ácido trans-bencil-(4-hidroxí-ciclohexil)-carbámico bencil

éster en forma de aceite naranja, MS: 340 (MH⁺).

16.7

De forma análoga a los ejemplos 16.2 y 16.3, a partir de ácido trans-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)oxi]ciclohexil]-carbámico bencil éster y bromuro de 2,4,5-trifluorobencilo, se obtuvo ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster en forma de aceite naranja, MS: 394 (MH⁺).

16.8

10 A 1,9 g (7 mmol) de ácido trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-metil-carbámico bencil éster suspendido en 40,7 ml (267 mmol, 37 eq) de 1,6-dibromohexano, se añadieron 0,74 g (2,0 mmol, 0,3 eq) de hidrógenosulfato de tetrabutil amonio y 40 ml NaOH acuoso al 50%. La mezcla se agitó a TA durante 3
15 días, se añadió CH₂Cl₂ y se separaron las fases. La fase inorgánica se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El exceso de dibromuro se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con
20 hexano:EtOAc 4:1 como eluyente rindiendo 2,0 g (64%) de ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster en forma de aceite amarillo claro, MS: 425 (M, 1Br).

16.9

25 De forma análoga al ejemplo 16.8, se obtuvo ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-etil-carbámico bencil éster en forma de líquido amarillo claro, MS: 439 (M, 1Br), a partir de ácido trans-etil-(4-hidroxi-ciclohexil)-carbámico

bencil éster.

16.10

De forma análoga al ejemplo 16.8, se obtuvo ácido trans-alil-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster en forma de líquido amarillo claro, MS: 451 (M, 1Br), a partir de ácido trans-alil-(4-hidroxí-ciclohexil)-carbámico bencil éster.

16.11

De forma análoga al ejemplo 16.8, se obtuvo ácido trans-bencil-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster en forma de líquido amarillo claro, MS: 501 (M, 1 Br), a partir de ácido trans-bencil(4-hidroxí-ciclohexil)-carbámico bencil éster.

16.12

De forma análoga al ejemplo 16.8, se obtuvo ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-(2,4,5-trifluorobencil)-carbámico bencil éster en forma de líquido amarillo claro, MS: 555 (M, 1Br), a partir de ácido trans-(4-hidroxí-ciclohexil)-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster.

16.13

De forma análoga al ejemplo 16.8, a partir de ácido trans-(4-hidroxí-ciclohexil)-carbámico bencil éster y 1,6-dibromohexano se obtuvo ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster en forma de sólido blanco, MS: 412 (MH⁺, 1Br).

16.14

De forma análoga al ejemplo 16.8, a partir de trans-(4-

Hidroxi-ciclohexil)- carbámico ácido bencil éster y 1,5-dibromopentano se obtuvo trans-[4-(5-Bromo-pentiloxi)-ciclohexil]carbámico ácido bencil éster en forma de sólido blanco, MS: 398 (MH⁺, 1Br).

5 Ejemplo 17

1 eq del bromuro se trata con 3 eq de cada amina en (1 ml/mmol bromuro) de DMF en presencia de 1 eq de diisopropil-etilamina y una cantidad catalítica de NaI a TA hasta que no se detecta material de partida por HPLC. Se añade ácido fórmico y el material crudo se purifica por HPLC preparativo [RP-18, acetonitrilo (0,1% HCOOH)/agua (0,1% HCOOH), 10% a 95% acetonitrilo]. Tras evaporación, se obtienen las aminas como una mezcla de formiatos y hidrobromuros de amina. Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los correspondientes bromuros y aminas:

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Bromuro	Amina
17.1	Ácido trans-etil-(4-(6-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-carbámico bencil éster	449	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-etil-carbámico bencil éster	2-(Etila-mino)-etanol

17.2	Ácido trans-bencil-(4-{6-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-carbámico bencil éster	511	Ácido trans-bencil-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	2-(Etila-mino)-etanol
17.3	Ácido trans-(4-{6-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]hexiloxi)-ciclohexil)-metil-carbámico benciléster	435	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster	2-(Etila-mino)-etanol
17.4	Ácido trans-alil-(4-{6-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-carbámico bencil éster	461	Ácido trans-alil-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	2-(Etila-mino)-etanol

17.5	Ácido trans-(4-(6-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster	565	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster	2-(Etila-mino)-etanol
17.6	Ácido trans-[4-(6-azetidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-etil-carbámico bencil éster	417	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-etil-carbámico bencil éster	Azeti-dina
17.7	Ácido trans-[4-(6-azetidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-bencil-carbámico bencil éster	479	Ácido trans-bencil-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	Azeti-dina
17.8	Ácido trans-[4-(6-azetidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster	403	Ácido trans-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster	Azeti-dina

284
253

17.9	Ácido trans-Etil-(4-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-carbámico bencil éster	435	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-etil-carbámico bencil éster	2-(Metilamino)-etanol
17.10	Ácido trans-bencil-(4-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-carbámico bencil éster	497	Ácido trans-bencil-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	2-(Metilamino)-etanol
17.11	Ácido trans-(4-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-metil-carbámico benciléster	421	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster	2-(Metilamino)-etanol
17.12	Ácido trans-alil-(4-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-carbámico bencil éster	447	Ácido trans-alil-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	2-(Metilamino)-etanol

17.13	Ácido trans-(4-{6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster	551	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil)-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster	2-(Metilamino)-etanol
17.14	Ácido trans-etil-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-carbámico bencil éster	449	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-etil-carbámico bencil éster	N-(2-Metoxi-etil)-metilamina
17.15	Ácido trans-bencil-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-carbámico bencil éster	511	Ácido trans-bencil-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	N-(2-Metoxi-etil)-metilamina
17.16	Ácido trans-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-metil-carbámico bencil éster	435	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster	N-(2-Metoxi-etil)-metilamina

17.17	Ácido trans-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster	565	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster	N-(2-Metoxi-etil)-metil-amina
17.18	Ácido trans-etil-[4-(6-morfolin-4-il-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	447	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-etil-carbámico bencil éster	Morfolina
17.19	Ácido trans-bencil-[4-(6-morfolin-4-il-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	509	Ácido trans-bencil-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	Morfolina
17.20	Ácido trans-metil-[4-(6-morfolin-4-il-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	433	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster	Morfolina

17.21	Ácido trans-alil-[4-(6-morfolin-4-il-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	459	Ácido trans-alil-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	Morfo- lina
17.22	Ácido trans-[4-(6-morfolin-4-il-hexiloxi)-ciclohexil]-(2,4,5-trifluorobencil)-carbámico bencil éster	563	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-(2,4,5-trifluorobencil)-carbámico bencil éster	Morfo- lina
17.23	Ácido trans-etil-[4-(6-pirrolidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	431	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-etil-carbámico bencil éster	Pirro- lidina

17.24	Ácido trans-bencil-[4-(6-pirrolidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	493	Ácido trans-bencil-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	Pirro-lidina
17.25	Ácido trans-metil-[4-(6-pirrolidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	417	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster	Pirro-lidina
17.26	Ácido trans-alil-[4-(6-pirrolidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	443	Ácido trans-alil-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	Pirro-lidina
17.27	Ácido [4-(6-pirrolidin-1-il-hexiloxi)-ciclohexil]-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster	547	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster	Pirro-lidina

17.28	Ácido [4-(6-Dimetilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	377	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster	dime-til-amina
17.29	Ácido trans-[4-(5-dimetilamino-pentiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	363	Ácido trans-[4-(5-bromo-pentiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	dime-til-amina

Ejemplo 18

1 eq del bromuro (0,13 mmol bromuro/1ml DMF) se trata con 3 eq de amina en presencia de 1 eq de diisopropiletilamina y una cantidad catalítica de NaI a TA hasta que no se detecta material de partida por HPLC. Se añade ácido fórmico y el material crudo se purifica por HPLC prep. [RP-18, acetoni-
5 trilo (0,1% HCOOH)/agua (0,1% HCOOH), 10% a 95% acetonitri-
lo]. Después de la purificación, el producto se extrae con EtOAc y NaHCO₃ sat./H₂O para aislar la amina libre. Los
10 siguientes compuestos se prepararon a partir de los corres-
pondientes bromuros y aminas:

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Bromuro	Amina
--------------	-----------	-----------------------	---------	-------

18.1	Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico bencil éster	417	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster	N-Alilmetil-amina
18.2	Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-etil-carbámico bencil éster	431	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-etil-carbámico bencil éster	N-Alilmetil-amina
18.3	Ácido trans-alil-{4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-carbámico bencil éster	443	Ácido trans-alil-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	N-Alilmetil-amina
18.4	Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-bencil-carbámico bencil éster	493	Ácido trans-bencil-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	N-Alilmetil-amina

264
260

18.5	Ácido trans-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster	547	Ácido trans-[4-(6-bromo-hex-iloxi)-ciclohexil]-(2,4,5-tri-fluoro-bencil)-carbámico bencil éster	N-Alilme-til-amina
18.6	Ácido trans-[4-(6-dimetilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster	391	Ácido trans-[4-(6-bromo-hex-iloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster	Dime-til-am-ina 33% en EtOH 5,6 M
18.7	Ácido trans-[4-(6-dimetilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-etil-carbámico bencil éster	405	Ácido trans-[4-(6-bromo-hex-iloxi)-ciclohexil]-etil-carbámico bencil éster	Dime-til-am-ina 33% en EtOH 5,6 M
18.8	Ácido trans-alil-[4-(6-dimetilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	417	Ácido trans-alil-[4-(6-bromo-hex-iloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	Dime-til-am-ina 33% en EtOH 5,6 M

18.9	Ácido trans-bencil-[4-(6-dimetilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	467	Ácido trans-bencil-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster	Dime-til-am-ina 33% en EtOH 5,6 M
18,10	Ácido trans-[4-(6-dimetilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster	521	Ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster	Dime-til-am-ina 33% en EtOH 5,6 M

Ejemplo 19

19.1

De forma análoga al ejemplo 17, se obtuvo ácido trans-(4-{6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-metil-carbámico bencil éster, MS: 435 (MH⁺), a partir de ácido trans[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster y N-(2-Metoxietil)metilamina.

19.2

La hidrogenación de 0,43 g (0,001 mmol) de ácido trans-(4-{6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]hexiloxi}-ciclohexil)-metil-carbámico bencil éster en 4 ml de EtOAc en presencia de 0,06 g de 10%Pd/C durante 1h rindió después de la elimi-

10

nación del catalizador y evaporación del disolvente 0,29g (98%) de trans-(4-{6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi}-ciclohexil)-metil-amina en forma de aceite incoloro, MS: 301 (MH⁺).

5 19.3

De forma análoga a los ejemplos 19.1 y 19.2, se obtuvo trans-etil-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metilamino]-hexiloxi}-ciclohexil)-amina, MS: 315 (MH⁺), a partir de ácido trans-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-etil-carbámico bencil éster y N-(2-Metoxietil)metilamina.

10 19.4

De forma análoga a los ejemplos 19.1 y 19.2, se obtuvo trans-bencil-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metilamino]-hexiloxi}-ciclohexil)-amina, MS: 377 (MH⁺), a partir de ácido trans-bencil[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster y N-(2-Metoxietil)metilamina.

15 19.5

De forma análoga a los ejemplos 19.1 y 19.2, se obtuvo trans-4-{6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi}-ciclohexilamina, MS: 287 (MH⁺), a partir de ácido trans-bencil-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster y N-(2-Metoxietil)metilamina (hidrogenación durante una noche).

20 19.6

De forma análoga a los ejemplos 19.1 y 19.2, se obtuvo trans-(4-{6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]hexiloxi}-ciclohexil)-(2,4,5-trifluoro-bencil)-amina, MS: 431 (MH⁺), a partir de ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico bencil éster y N-(2-

Metoxietil)metilamina.

19.7

De forma análoga a los ejemplos 19.1 y 19.2, se obtuvo trans-(4-(6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]hexiloxi)-

5 ciclohexil)-propil-amina, MS: 329 (MH⁺), a partir de ácido trans-alil-[4(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico ben-
cil éster y N-(2-Metoxietil)metilamina.

Ejemplo 20

1 eq de la amina se trata con cloruro de sulfonilo (1,1 eq
10 por cada NH₂) en (2-5 ml/mmol amina) de dioxano en presencia
de 1,1 eq de diisopropilamina a TA hasta que no se detecta
material de partida por CCF. Las disoluciones se diluyen
con EtOAc y se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera y
se seca sobre Na₂SO₄. La cromatografía flash o purificación
15 por HPLC prep. [RP-18, acetonitrilo (0,1% HCOOH)/agua (0,1%
HCOOH), 10% a 95% acetonitrilo] seguida de extracción con
EtOAc y NaHCO₃ sat. /H₂O proporciona las aminas libres. Los
siguientes compuestos se prepararon a partir de las corres-
pondientes aminas y cloruros de sulfonilo:

20

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Amina	Cloruro de sul- fonilo
--------------	-----------	-----------------------	-------	------------------------------

20.1	trans-4-Cloro-N-(4-{6- [(2-metoxi-etil)-metil- amino]-hexiloxi}- ciclohexil)-N-metil- bencenosulfonamida	475 (1 Cl)	trans-(4-{6- [(2-Metoxi- etil)-metil- amino]-hexilo- xi)-ciclo- hexil)-metil- amina	Cloruro de 4- cloro- bence- no- sulfo- nilo
20.2	trans-4-Cloro-N-(4-{6- [(2-metoxi-etil)-metil- amino]-hexiloxi}- ciclohexil)- bencenosulfonamida	461 (1 Cl)	trans-4-{6-[(2- Metoxi-etil)- metil-amino]- hexiloxi}- ciclohexil- amina	Cloruro de 4- cloro- bence- no- sulfo- nilo
20.3	trans-4-Bromo-N-(4-{6- [(2-metoxi-etil)-metil- amino]-hexiloxi}- ciclohexil)- bencenosulfonamida	505 (1 Br)	trans-4-{6-[(2- Metoxi-etil)- metil-amino]- hexiloxi}- ciclohexil- amina	Cloruro de 4- bromo- bence- no- sulfo- nilo
20.4	trans-4-Cloro-N-etil-N- (4-{6-[(2-metoxi-etil)- metil-amino]-hexiloxi}- ciclohexil)- bencenosulfonamida	489 (1 Cl)	trans-Etil-(4- {6-[(2-metoxi- etil)-metil- amino]- hexiloxi}-ciclo- hexil)-amina	Cloruro de 4- cloro- bence- no- sulfo- nilo

20.5	trans-4-Bromo-N-etil-N-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-bencenosulfonamida	533 (1 Br)	trans-Etil-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-amina	Cloruro de 4- bromo- bence- no- sulfo- nilo
20.6	trans-4-Cloro-N-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-N-propil-bencenosulfonamida	503 (1 Cl)	trans-(4-{6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-propil-amina	Cloruro de 4- cloro- bence- no- sulfo- nilo
20.7	trans-4-Bromo-N-(4-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-N-propil-bencenosulfonamida	547 (1 Br)	trans-(4-{6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-propil-amina	Cloruro de 4- bromo- bence- no- sulfo- nilo

267
266

20.8	trans-4-Cloro-N-(4-{6- [(2-metoxi-etil)-metil- amino]-hexiloxi)- ciclohexil)-N-(2,4,5- trifluoro-bencil)- bencenosulfonamida	605 (1 Cl)	trans-(4-{6- [(2-Metoxi- etil)-metil- amino]- hexiloxi)-ciclo- hexil)-(2,4,5- trifluoro- bencil)-amina	Cloruro de 4- cloro- bence- no- sulfo- nilo
20.9	trans-4-Bromo-N-(4-{6- [(2-metoxi-etil)-metil- amino]-hexiloxi)- ciclohexil)-N-(2,4,5- trifluoro-bencil)- bencenosulfonamida	649 (1 Br)	trans-(4-{6- [(2-Metoxi- etil)-metil- amino]- hexiloxi)-ciclo- hexil)-(2,4,5- trifluoro- bencil)-amina	Cloruro de 4- Bromo- bence- no- sulfo- nilo

Ejemplo 21

1 eq de la amina se trata con cloroformiato (1,1 eq por
cada NH₂) en (2-5 ml/mmol amina) de dioxano en presencia de
1,1 eq de diisopropilamina a TA, hasta que no se detecta
5 material de partida por CCF. Las disoluciones se diluyen
con EtOAc y se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera y
se seca sobre Na₂SO₄. La cromatografía flash o purificación
por HPLC prep. [RP-18, acetonitrilo (0,1% HCOOH)/agua (0,1%
HCOOH), 10% a 95% acetonitrilo] seguida de extracción con
10 EtOAc y NaHCO₃ sat./H₂O proporciona las aminas libres. Los

248
267

siguientes compuestos se prepararon a partir de las correspondientes aminas y cloroformatos:

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Amina	Cloro- formia- to
21.1	Ácido trans-(4-(6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	455 (1 Cl)	trans-(4-(6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-hexil-oxi)-ciclohexil)-metil-amina	4-Cloro-fenil-cloro-formia-to
21.2	Ácido trans-(4-(6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-carbámico 4-cloro-fenil éster	441 (1 Cl)	trans-4-(6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexilamina	4-Cloro-fenil-cloro-formia-to
21.3	Ácido trans-etil-(4-(6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-carbámico 4-cloro-fenil éster	469 (1 Cl)	trans-Etil-(4-(6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-amina	4-Cloro-fenil-cloro-formia-to

21.4	Ácido trans-(4-(6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-propil-carbámico 4-cloro-fenil éster	483 (1 Cl)	trans-(4-(6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-hexil-oxi)-ciclohexil)-propil-amina	4-Cloro-fenil-cloro-formia-to
21.5	Ácido trans-(4-(6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-hexiloxi)-ciclohexil)-(2,4,5-trifluoro-bencil)-carbámico 4-cloro-fenil éster	585 (1 Cl)	trans-(4-(6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-hexil-oxi)-ciclohexil)-(2,4,5-trifluoro-bencil)-amina	4-Cloro-fenil-cloro-formia-to

Ejemplo 22

22.1

A 15,0 g (60 mmol) de ácido trans-4-hidroxi-ciclohexil-carbámico bencil éster suspendido en 183 ml (1,2 mol, 20
5 eq) de 1,6-Dibromohexano, se añadieron 6,1 g (18 mmol, 0,3 eq) de hidrógenosulfato de tetrabutilamonio y 183 ml de NaOH acuoso al 50%. La mezcla se agitó a TA durante 4 días, se añadió CH₂Cl₂ y se separaron las fases. La fase inorgánica se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se
10 lavaron con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El exceso de dibromuro se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con hexa-

no:EtOAc 1:1 como eluyente rindiendo 3,4 g (14%) de ácido trans-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster en forma de sólido blanco, MS: 412 (MH⁺, 1Br) y 11,2 g (32%) de ácido trans-(6-bromo-hexil)-[4-(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster en forma de aceite amarillo, MS: 574 (MH⁺, 2Br).

22.2

De forma análoga al ejemplo 22.1, se obtuvo ácido trans-[4-(5-bromo-pentiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster en forma de sólido blanco, MS: 398 (MH⁺, 1Br), a partir de ácido trans-4-hidroxi-ciclohexil-carbámico bencil éster y 1,5-Dibromopentano.

22.3

1,7 g (4,12 mmol) de ácido trans-[4-(6-Bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster en DMA se trataron con 2,2ml, 5,6M (12,4 mmol, 3eq) de dimetilamina en etanol. La disolución se agitó a TA durante una noche, se concentró y el residuo se redisolvió en CH₂Cl₂/ Na₂CO₃ acuoso al 5%, se separaron las fases y la fase inorgánica se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice con CH₂Cl₂:MeOH 9:1 rindiendo 1,3 g (84%) de ácido trans-[4-(6-dimetilamino-hexiloxi)ciclohexil]-carbámico bencil éster en forma de sólido amarillo claro, MS: 377 (MH⁺).

22.4

De forma análoga al ejemplo 22.3, se obtuvo ácido trans-[4-(5-dimetilamino-pentiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil

éster en forma de sólido amarillo claro, MS: 363 (MH⁺), a partir de ácido trans-[4-(5-bromo-pentiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster y dimetilamina (33% en EtOH 5,6M).

22.5

- 5 De forma análoga al ejemplo 22.3, se obtuvo ácido trans-(4-[6-(Alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil)-carbámico bencil éster en forma de sólido blancuzco, MS: 403 (MH⁺), a partir de ácido trans-[4(6-bromo-hexiloxi)-ciclohexil]-carbámico bencil éster y N-alilmetilamina.

10 Ejemplo 23

23.1

30 g (123,3mmol) de ácido BOC-trans-1,4-amino ciclo-hexano carboxílico y 22 g (135,6 mmol) de Carbonil-di-imidazol se disolvieron en 300ml de THF y se agitó a TA durante 30 min.

- 15 Se añadieron 50 ml(1.23 mol) de metanol y la disolución se calentó a reflujo durante 3h. La disolución se evaporó a presión reducida, se disolvió en éter y se lavó con 1N HCl y agua. La fase etérea se concentró a vacío para dar 31,7 g de ácido trans-4-terc-butoxi carbonilamino-ciclohexano carboxílico metil éster, MS: 275,4 (M+NH₄⁺)

23.2

- Una disolución de 1,52 g (40 mmol) de LAH en 7 ml de THF se calentó a reflujo y se trató durante 2,5 h con una disolución de 5,15 g (20 mmol) de ácido trans-4-terc-butoxi-carbonilamino-ciclohexano-carboxílico metil éster en 35 ml de THF. La reacción se calentó durante 15 h, se enfrió (0°C) y se hidrolizó con 10 ml de agua. La mezcla se diluyó con THF, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El

residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para dar 2,89 g (100 %) de trans-(4-Metilamino-ciclohexil)-metanol, pf: 87-88°C; MS: 143 (M).

23.3

5 Una disolución de 1,00 g (7 mmol) de (trans)-(4-Metilamino-ciclohexil)-metanol en 20 ml de piridina se trató a 0°C con 1,80 (7,35 mmol) de cloruro de 4-(trifluorometil)-bencenosulfonil. La reacción se agitó 40 min a 0°C y se vertió sobre agua helada. La acidificación (25 % HCl), extracción (Et₂O, 3x) y secado de la fase orgánica sobre Na₂SO₄ rindió, tras evaporación y cromatografía de columna flash sobre gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:1 a 98:2), 0,71 g (18 %) de ácido trans-4-trifluorometil-bencenosulfónico 4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexilmetil éster, MS: 560 (MH⁺), y 0,68 (28 %) de trans-N-(4-hidroximetil-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 352 (MH⁺).

23.4

4,60 g (32,14 mmol) de trans-(4-metilamino-ciclohexil)-metanol se resuspendieron en 85 ml de hexametildisilazano y se calentaron a reflujo durante 5 h. La disolución se evaporó a presión reducida y se disolvió en 50 ml de THF. Se añadieron 6,14 g (32,14 mmol) de 4-clorofenilcloroformiato lentamente a 0°C y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadieron 30 ml de H₂O y después de 1h el disolvente se evaporó. El residuo se extrajo con agua/Et₂O (3x), las fases orgánicas se lavaron con 10% NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó, para dar después de cromatografía flash

sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 4:1 a 1:1) 5,48 g (57 %) de ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexil)-metilcarbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 298 (MH⁺, 1Cl).

23.5

5 Una disolución de 0,6 g (2,03 mmol) de ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster en 15 ml de CH₂Cl₂ se trató con 0,17 ml (2,24 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, 0,5 ml (6,1 mmol) de piridina y 0,25 g (2,03 mmol) de DMAP a 0°C. La mezcla de reacción se
10 calentó durante una noche a temperatura ambiente, se añadió agua (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Después de la extracción con KHSO₄ acuoso 10%/Et₂O (3x), las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2x), NaCl acuoso 10%, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar
15 0,74 g (96 %) de ácido trans-metanosulfónico 4-[(4-clorofenoxycarbonil)-metil-amino]-ciclohexilmetil éster, pf: 134-135°C; MS: 376 (MH⁺, 1 Cl).

23.6

[siguiendo un procedimiento de Belostotskii, Anatoly M.;
20 Hassner, Alfred. Synthetic methods. 41, Etherificación of hidroxisteroids via triflates. Tetrahedron Lett. (1994), 35(28), 5075-6,]. Una disolución de 0,175 ml (2 mmol) de 3-bromo-1-propanol y 0,48 ml de 2,6-di-terc-butilpiridina en 1ml de CH₂Cl₂ se trató a 0°C con una disolución de 0,35 ml
25 (2,1 mmol) de anhídrido trifluorometansulfónico en 0,5 ml de CH₂Cl₂. Después de 2,5 h a 0°C, la disolución violeta se evaporó, se disolvió en 1ml de nitrometano y se trató con una disolución de 0,375 g (1 mmol) de trans-N-(4-

274
273

hidroximetil-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y 0,45 ml (2 mmol) de 2,6-di-terc-butilpiridina en 3 ml de nitrometano (durante 3 min). La reacción se calentó (60°C) durante 3,5 h y a continuación
5 se extrajo con KHSO₄ acuoso 10%/EtOAc (3x). Las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, NaCl acuoso 10%, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 9:1) rindió 0,3 g (64%) de trans-N-[4-(3-Bromo-propoximetil)-
10 ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 452 (M-F, 1Br).

23.7

De forma análoga al ejemplo 23.6, se obtuvo ácido trans-[4-(3-Bromo-propoximetil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-
15 fenil éster, MS: 418 (MH⁺, 1Br, 1Cl) a partir de ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster y 3-bromo-1-propanol.

23.8

De forma análoga al ejemplo 23.6, se obtuvo ácido trans-[4-(2-bromo-etoximetil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-
20 fenil éster, MS: 404 (MH⁺, 1Br, 1Cl) a partir de ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster y 2-bromoetanol.

23.9

25 Una disolución de 1,5 g (5,04 mmol) de ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil en 30 ml de DMF se trató con 1,19 ml (15,11 mmol) de 1,4-dibromobutano y a 0°C con 0,28 g (5,79 mmol) de NaH 55% en

pequeñas porciones. La reacción se agitó durante 16 h a TA. La reacción se trató nuevamente con 1,19 ml (15,11 mmol) de 1,4-dibromobutano y a 0°C con 0,28 g (5,79 mmol) de NaH 55% en pequeñas porciones y se agitó durante 3 días a TA. A
5 continuación la disolución se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo (Et₂O 3x). La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por columna flash de gel de sílice (primero con hexano para eliminar el dibromobutano y a continuación Hexano/ EtOAc
10 4:1 un 1:1), para dar 0,59 g (27 %) de ácido trans-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-clorofenil éster, MS: 432 (MH⁺, 1Br, 1Cl).

23.10

Una disolución de 69 mg (0,146 mmol) de trans-N-[4-(3-Bromo-propoximetil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-
15 bencenosulfonamida en 0,8 ml de DMA se trató a 0°C con 0,028 ml (0,29 mmol) de N-alilmetilamina y se agitó a TA durante 22h. La disolución se enfrió (0°C) y se trató nuevamente con 0,028 ml (0,29 mmol) de N-alilmetilamina. Después de 6 h a TA, la disolución se concentró y se disolvió
20 en NaHCO₃ acuoso saturado/Et₂O (3x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La cromatografía de columna flash sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (95:5) rindió 43 mg (64%) de trans-N{4-[3-(Alil-metil-amino)-propoximetil]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
25 MS: 463 (MH⁺).

23.11

De forma análoga al ejemplo 23.10, se obtuvo trans-N-(4-(3-

[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoximetil)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 481 (MH⁺), a partir de trans-N-[4-(3-Bromo-propoximetil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y 2-etilamino-
5 etanol.

23.12

De forma análoga al ejemplo 23.10, se obtuvo trans-N-[4-(3-Azetidin-1-il-propoximetil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 449 (MH⁺), a partir
10 de trans-N-[4-(3-Bromo-propoximetil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y trimetilenimina.

23.13

De forma análoga al ejemplo 23.10, se obtuvo trans-N-Metil-N-[4-(3-piperidin-1-il-propoximetil)ciclohexil]-4-
15 trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 477 (MH⁺), a partir de trans-N-[4-(3-Bromo-propoximetil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y piperidina.

23.14

De forma análoga al ejemplo 23.10, se obtuvo ácido trans-
20 {4-[3-(alil-metil-amino)-propoximetil]ciclohexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 409 (MH⁺, 1Cl) a partir de ácido trans-[4-(3-Bromo-propoximetil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster y N-alilmetilamina.

23.15

25 De forma análoga al ejemplo 23.10, se obtuvo ácido trans-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoximetil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 427 (MH⁺, 1Cl) a partir de ácido trans-[4-(3-bromo-

propoximetil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil
éster y 2-etilaminoetanol.

23.16

De forma análoga al ejemplo 23.10, se obtuvo ácido trans-
5 [4-(3-azetidín-1-il-propoximetil)-ciclohexil]metil-
carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 395 (MH⁺, 1Cl) a partir
de ácido trans-[4-(3-bromo-propoximetil)-ciclohexil]-metil-
carbámico 4-cloro-fenil éster y trimetilenimina.

23.17

10 De forma análoga al ejemplo 23.10, se obtuvo ácido trans-
metil-[4-(3-piperidín-1-il-propoximetil)ciclohexil]-
carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 423 (MH⁺, 1 Cl) a partir
de ácido trans-[4-(3-bromo-propoximetil)-ciclohexil]-metil-
carbámico 4-cloro-fenil éster y piperidina.

15 23.18

De forma análoga al ejemplo 23.10, se obtuvo ácido trans-
(4-{3-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-propoximetil}-
ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 441
(MH⁺, 1Cl) a partir de ácido trans-[4-(3-bromo-
20 propoximetil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil
éster y N-(2-metoxietil)etilamina.

23.19

De forma análoga al ejemplo 23.10, se obtuvo ácido trans-
{4-[4-(Alil-metil-amino)-butoximetil]-ciclohexil}-metil-
25 carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 423 (MH⁺, 1Cl) a partir
de ácido trans-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexil]-metil-
carbámico 4-cloro-fenil éster y N-alilmetilamina.

23.20

De forma análoga al ejemplo 23.10, se obtuvo ácido trans-
{4-[2-(Alil-metil-amino)-etoximetil]-ciclohexil}-metil-
carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 395 (MH⁺, 1Cl) a partir
5 de ácido trans-[4-(2-bromo-etoximetil)-ciclohexil]-metil-
carbámico 4cloro-fenil éster y N-alilmetilamina.

Ejemplo 24

24.1

5,53 g (20 mmol) de trifenilmetanotiol en 50 ml de DMA se
10 desprotonaron a 0°C con 0,87g (20 mmol) de NaH 55%. La
reacción se agitó durante 30 min a TA, y se añadió gota a
gota lentamente (30 min) a una disolución enfriada (0°C)
de 1,72 ml (20 mmol) de 1,2-dibromoetano en 50 ml de DMA.
La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a TA, se enfrió
15 (0°C) y se trató con 3,83 ml (40 mmol) de N-alilmetilamina.
Después de 16 h a TA, la reacción se enfrió (0°C) y se tra-
tó nuevamente con 3,83 ml (40 mmol) de N-alilmetilamina.
Después de 24 h a TA, la disolución se concentró y se di-
solvió en NaHCO₃ acuoso saturado/Et₂O (3x). La fase orgánica
20 se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La cromatografía de co-
lumna flash sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (99,5:0,5 a
95:5) rindió 3,27 (44 %) de alil-metil-(2-tritilsulfanil-
etil)-amina, MS: 374 (MH⁺).

24.2

25 Una disolución de 1,12 g (3 mmol) de alil-metil-(2-
tritilsulfanil-etil)-amina en 30 ml de CH₂Cl₂ se trató a 0°C
con 8,7 ml de TFA seguido de 6,15 ml (30 mmol) de triiso-
propilsilano. Después de 30 min a TA, la mezcla de reacción

se evaporó, se disolvió en tolueno (3x) y se evaporó. La sal de TFA se precipitó a partir de éter/pentano. El aceite se disolvió en éter, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, NaCl acuoso 10%, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó cuidadosamente para dar 0,366 g (93 %) de 2-(alil-metil-amino)etanotiol, MS: 132 (MH⁺).

24.3

De forma análoga a los ejemplos 24.1 y 24.2, N-alilmetilamina y 1,3-dibromopropano se convirtieron a 3-(alil-metil-amino)-propano-1-tiol, MS: 145 (MH⁺).

24.4

Una disolución de 280 mg (0,5 mmol) de ácido trans-4-trifluorometil-bencenosulfónico 4[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexilmetil éster y 78 mg (0,55 mmol) de hidrocloruro de 2-dimetilaminoetanotiol en 4,5 ml de DMF se trató a 0°C con 48 mg (1,1 mmol) de NaH 55%, y se agitó durante 20 h a TA. Después de enfriar (0°C) y tratar con una cantidad catalítica de NaI, seguido de 78 mg (0,55 mmol) de hidrocloruro de 2-dimetilaminoetanotiol y 48 mg (1,1 mmol) de NaH 55%, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a TA. La reacción se neutralizó (KHSO₄ acuoso 10%, a 0°C) y se vertió sobre NaHCO₃ acuoso sat./Et₂O (3x). Las fases orgánicas se lavaron con disolución acuosa al 10% de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna flash sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (95:5) rindió 138 mg (63 %) de trans-N-[4-(2-Dimetilamino-etilsulfanilmetil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 439 (MH⁺).

24.5

De forma análoga al ejemplo 24.4, el ácido trans-4-trifluorometil-bencenosulfónico 4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexilmetil éster y 2-(alil-metilamino)-etanotiol se convirtieron a trans-N-(4-[2-(alil-metil-amino)etilsulfanilmetil]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 465 (MH⁺),

24.6

De forma análoga al ejemplo 24.4, el ácido trans-4-trifluorometil-bencenosulfónico 4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexilmetil éster y hidrocloreto de 2-dietilaminoetanotiol se convirtieron con un exceso de NaH a trans-N-[4-(2-Dietilamino-etilsulfanilmetil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 467 (MH⁺),

24.7

De forma análoga al ejemplo 24.4, el ácido trans-metanosulfónico 4-[(4-cloro-fenoxycarbonil)metil-amino]-ciclohexil-metil éster y hidrocloreto de 2-dietilaminoetanotiol, se convirtieron con un exceso de NaH a ácido trans-[4-(2-dietilamino-etilsulfanilmetil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 413 (MH⁺, 1Cl),

24.8

De forma análoga al ejemplo 24.4, el ácido trans-metanosulfónico 4-[(4-cloro-fenoxycarbonil)metil-amino]-ciclohexilmetil éster y 2-(alil-metil-amino)-etanotiol se convirtieron a ácido trans-(4-[2-(alil-metil-amino)-

etilsulfanilmetil]-ciclohexil]-metilcarbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 411 (MH^+ , 1Cl),

24.9

De forma análoga al ejemplo 24.4, el ácido trans-
5 metanosulfónico 4-[(4-cloro-fenoxycarbonil)metil-amino]-ciclohexilmetil éster y 3-(alil-metil-amino)-propano-1-tiol se convirtieron a ácido trans-[4-[3-(alil-metil-amino)-propilsulfanilmetil]-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 425 (MH^+ , 1Cl),

10 24.10

De forma análoga al ejemplo 24.4, el ácido trans-
metanosulfónico 4-[(4-cloro-fenoxycarbonil)metil-amino]-
ciclohexilmetil éster y 2-(dimetilamino)-etano-1-tiol se
convirtieron a trans-[4-(2-Dimetilamino-etilsulfanilmetil)-
15 ciclohexil]-metilcarbámico ácido 4-cloro-fenil éster, MS:
385 (MH^+ , 1Cl).

Ejemplo 25

25.1

A 1,72 g (4,58 mmol) de ácido trans-metanosulfónico 4-[(4-
20 cloro-fenoxycarbonil)metil-amino]-ciclohexilmetil éster en 17 ml de DMF, se añadieron 0,78 g (6,86 mmol, 1,5 eq) de tioacetato potásico y la mezcla se calentó a 100°C durante 10 min. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en $NaHCO_3$ saturado/ Et_2O (3x). Las fases orgánicas se
25 lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar 1,69 g (cuantitativo) de ácido trans-tioacético S-[4-[(4-clorofenoxycarbonil)-metil-amino]-ciclohexilmetil] éster, MS: 356 (MH^+).

25.2

Una disolución de 0,63 g (corresponde a 1,7 mmol) de trans-ácido tioacético S-(4-[(4cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-ciclohexilmetil) éster crudo en 20 etanol ml de des-
5 gasificado (Ar), se trató con 5,1 ml 1N LiOH y 10 min después con 0,5 ml (6,8 mmol) de 2-bromo-etanol. La mezcla de reacción se agitó durante 1,25 h, se enfrió (0°C) y se neutralizó con KHSO₄ acuoso 10%/Et₂O (3x). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl acuoso 10% y se secó sobre Na₂SO₄ para
10 dar, tras evaporación con tolueno, 0,67 g (cuantitativo) de ácido trans-[4-(2-Hidroxi-etilsulfanilmetil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-clorofenil éster, MS: 358 (MH⁺, 1Cl).

25.3

Una disolución de 645 mg (corresponde a 1,65 mmol) de ácido
15 trans-[4-(2-hidroxi-etilsulfanilmetil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster en 12 ml de CH₂Cl₂ se trató a 0°C con 0,14 ml (1,82 mmol) de cloruro de metansulfonilo, 0,20 ml (2,45 mmol) de piridina y 202 mg (1,65 mmol) de DMAP. La mezcla de reacción se calentó durante una noche a
20 temperatura ambiente. Se añadió agua (2 ml) y la reacción se agitó durante 5 min. Después de extracción con KHSO₄ acuoso 10%/Et₂O (3x), las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2x), NaCl acuoso 10%, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó, para dar 650 mg (cuantitativo) de ácido
25 trans-[4-(2-Cloro-etilsulfanilmetil)ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 376 (MH⁺, 2Cl).

25.4

Una disolución de 94 mg (0,25 mmol) de ácido trans-[4-(2-

cloro-etilsulfanilmetil)-ciclohexil]metil-carbámico 4-
cloro-fenil éster en 1 ml de DMA se trató con una cantidad
catalítica de NaI y con 0,05 ml (0,5 mmol) de 2-
etilaminoetanol y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de
5 reacción se agitó durante 1 semana, añadiendo cada día dos
veces 0,05 ml (0,5 mmol) de 2-etilaminoetanol. La disolu-
ción se concentró y el aceite residual se extrajo con NaHCO₃
acuoso sat./Et₂O(3x). Las fases orgánicas se lavaron con
Disolución acuosa al 10% de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄ para
10 dar, después de cromatografía de columna flash sobre gel de
sílice (CH₂Cl₂/MeOH 95:5), 40 mg (39%) de ácido trans-(4-{2-
[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-etilsulfanilmetil}-
ciclohexil)-metil-carbámico 4-clorofenil éster, MS: 429
(MH⁺, 1Cl).

15 25.5

De forma análoga al ejemplo 25.4, el ácido trans-[4-(2-
Cloro-etilsulfanilmetil)-ciclohexil]-metilcarbámico 4-
cloro-fenil éster y N-metilpropilamina se convirtieron a
ácido trans-metil-(4-[2-(metil-propil-amino)-etilsulfanil-
20 metil]-ciclohexil)-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 429
(MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 26

26.1

Una disolución de 20 g (82,2 mmol) de ácido trans-4-terc-
25 Butoxicarbonilamino-ciclohexanocarboxílico en 1,2l de CH₂Cl₂
se trató con 12,83 g (131,5 mmol) de hidrocloruro de N,O-
dimetil-hidroxilamina, 10,85 ml (98,6 mmol) de N-
metilmorfolina y a 0°C con 18,91 g (98,64 mmol) de EDCI y

12,62 g (82,2 mmol) de HOBT. La mezcla de reacción se agitó 2h a temperatura ambiente y se extrajo con KHSO₄ acuoso 10%/Et₂O (3x). Las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, 10% NaCl y se secó sobre NaSO₄ para dar
5 24,25 g (cuantitativo) de ácido trans-[4-(Metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico terc-butil éster, pf: 130-140°C, desc. lentamente; MS: 287 (MH⁺).

26.2

Una disolución de 24,18 g (82 mmol) de ácido trans-[4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]carbámico terc-butil éster en 80 ml de DMF se trató a 0°C con 5,37 g (123 mmol) de NaH 55% en pequeñas porciones. La reacción se agitó durante 1h a 0°C, a continuación se trató lentamente (20 min) con 40,9 ml (656 mmol) de yodometano y se dejó calentar a
15 TA durante una noche. La reacción se enfrió y se neutralizó con KHSO₄ acuoso 10% y se vertió en agua/Et₂O (3x). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso 10%, se secó sobre NaSO₄, se evaporó y se purificó por columna flash de gel de sílice (CH₂Cl₂/ EtOAc 9:1 a 1:1) para dar 20,69 g (84 %) de ácido
20 trans-[4-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster, MS: 301 (MH⁺).

26.3

Una disolución de 2,09 g (55 mmol) de LAH en 250 ml de THF se enfrió (-50°C) y se trató a lo largo de 25 min con una
25 disolución de 15,02 g (50 mmol) de ácido trans-[4-(metoxi-metilcarbamoil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster en 250 ml de THF. La reacción se calentó a +15°C durante 3,5 h, se enfrió (-78°C) y se hidrolizó con una suspen-

sión de 15 g de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 15g gel de sílice en 50 ml de KHSO_4 acuoso 10%. Se retiró el baño refrigerante, se añadió THF, la mezcla se agitó durante 30 min y se filtró. Tras la evaporación, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar 12,83 (cuantitativo) de ácido trans-(4-formil-ciclohexil)-metil-carbámico terc-butil éster, MS: 241 (M).

26.4

Una disolución de 52,45 g (200 mmol) de trifenilfosfina en 200 ml de CH_2Cl_2 se trató con 33,16 g (100 mmol) de tetra-bromometano (la reacción se calentó a reflujo) y después de 50 min, con 32,06 ml (230 mmol) de trietilamina (la reacción se calentó a reflujo y se volvió de color violeta oscuro). Después de enfriar (0°C), se añadieron 12,83 g (50 mmol) de ácido trans-(4-formil-ciclohexil)-metil-carbámico terc-butil éster en 125 ml de CH_2Cl_2 a lo largo de 10 min. La disolución se agitó durante 16h a TA, se evaporó y se filtró a través de gel de sílice (desactivada con hexano/ Et_3N) con hexano y a continuación hexano/éter 4:1 a 1:1 como eluyente para dar 13,28 g (67%) de ácido trans-[4-(2,2-Dibromo-vinil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster, pf: $93-99^\circ\text{C}$, desc.; MS: 396 (MH^+ , 2Br).

26.5

La siguiente reacción se llevó a cabo de forma análoga a la reacción descrita en: Marshall, James A.; Bartley, Gary S.; Wallace, Eli M. Total Synthesis of the Pseudopterane (-)-Kallolide B, the Enantiomer of Natural (+)-Kallolide B. J. Org. Chem. (1996), 61(17), 5729-5735 y Baker, Raymond; Bo-

yes, Alastair L.; Swain, Christopher J. Synthesis of talaromycins A, B, C, y E. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I (1990), (5), 1415-21. Una disolución de 993 mg (2,5 mmol) de ácido trans-[4-(2,2-Dibromo-vinil)-ciclohexil]-metilcarbámico terc-butyl éster en 20 ml de THF se trató a -78°C con 3,28 ml (5,25 mmol) de BuLi (aprox. 1,6 M en hexano). Después de 2 h a esta temperatura se añadieron 790 mg (25 mmol) de paraformaldehído. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante 3h y después de 1h a esta temperatura se extrajo con agua/éter (3x). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl acuoso 10%, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 4:1) rindió 530 g (79 %) de ácido trans-[4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-ciclohexil]-metilcarbámico terc-butyl éster, MS: 268 (MH⁺).

26.6

Una disolución de 3,97 g (10 mmol) de ácido trans-[4-(2,2-dibromo-vinil)-ciclohexil]-metilcarbámico terc-butyl éster en 160 ml de THF se trató a -78°C con 13,13 ml (21 mmol) de BuLi (aprox. 1,6 M en hexano) y se agitó durante 2h. Se añadieron 11 ml de DMPU y 10 min después se añadieron a lo largo de un periodo de 20 min 4,60 g (20 mmol) de 1-bromo-3-tetrahidropiraniioxipropano en 15 ml de THF. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante 16 h, se enfrió, se vertió sobre NH₄Cl acuoso saturado enfriado y se extrajo (Et₂O 3x). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso 10%, agua, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó por columna flash de gel de sílice (Hexano/EtOAc 98:2 a 90:10)

para dar 1,61g (42%) de ácido trans-metil-(4-[5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-1-inil]-ciclohexil)-carbámico terc-butil éster, MS: 378 (M-H).

26.7

5 Una disolución de 520 mg (1,95 mmol) de ácido trans-[4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butyl éster en 14 ml de CH_2Cl_2 se trató a 0°C con 0,17 ml (2,14 mmol) de cloruro de metansulfonilo, 0,235 ml (2,92 mmol) de piridina y 238 mg (1,95 mmol) de DMAP. La mezcla de reac-
10 ción se dejó calentar durante una noche a temperatura ambiente, se añadió agua (2 ml), y la reacción se agitó durante 5 min. Después de extracción con KHSO_4 acuoso 10%/Et₂O(3x) las fases orgánicas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (2x), NaCl acuoso 10%, se secó sobre Na_2SO_4 y se
15 evaporó para dar 435 mg (65%) de ácido trans-metanosulfónico 3-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclohexil]-prop-2-inil éster, MS: 345 (M).

26.8

Una disolución de 420 mg (1,22 mmol) de ácido trans-
20 metanosulfónico 3-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclohexil]-prop-2-inil éster en 4ml de DMA se trató a 0°C con 0,234 ml (2,43 mmol) de N-alilmetilamina y se agitó a TA durante 16 h. La disolución se concentró y el aceite residual se extrajo con NaHCO_3 acuoso sat./Et₂O(3x). Las
25 fases orgánicas se lavaron con disolución acuosa al 10% de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 para dar, después de cromatografía de columna flash sobre gel de sílice con hexano/EtOAc (2:1) 355 mg (91%) de ácido trans-(4-[3-(alil-metil-amino)-

prop-1-inil]ciclohexil}-metil-carbámico terc-butil éster,
MS: 321 (MH⁺).

26.9

Una disolución de 200 mg (0,62 mmol) de ácido trans-[4-[3-
5 (alil-metil-amino)-prop-1-inil]ciclohexil]-metil-carbámico
terc-butil éster en 3,5 ml de CH₂Cl₂ se trató a 0°C con 1,7
ml de TFA (durante 20 min). Después de 30 min a esta tempe-
ratura, la mezcla de reacción se evaporó, y se trató con 1N
NaOH/CH₂Cl₂ (3x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se
10 evaporó para dar 147 mg (cuantitativo) de trans-[4-[3-
(alil-metilamino)-prop-1-inil]-ciclohexil]-metil-amina, MS:
221 (MH⁺).

26.10

Una disolución de 66 mg (0,3 mmol) de trans-[4-[3-(alil-
15 metil-amino)-prop-1-inil]ciclohexil]-metil-amina en 0,3 ml
de dioxano se trató con 0,103 ml (0,6 mmol; 2 equivalentes)
de base de Huenig y gota a gota con una disolución de
0,042ml (0,27 mmol) de 4-clorofenilcloroformiato en 0,16 ml
de dioxano (a lo largo de 10 min). Después de 5 min a TA,
20 la mezcla se disolvió en NaHCO₃ acuoso saturado /Et₂O(3x).
La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La cro-
matografía de columna flash sobre gel de sílice con
CH₂Cl₂/MeOH (99:1 a 97:3)~rindió 68 mg (61%) de ácido trans-
{4-[3-(alil-metil-amino)prop-1-inil]-ciclohexil}-metil-
25 carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 375 (MH⁺, 1Cl).

26.11

De forma similar a la descrita en el ejemplo 26.5, el ácido
trans-[4-(2,2-dibromo-vinil)-ciclohexil]metil-carbámico

terc-butil éster y cloruro de dimetilcarbamoil dieron ácido trans-(4-dimetilcarbamoilethinil-ciclohexil)-metil-carbámico terc-butil éster, pf: 115-117°C; MS: 309 (MH⁺).

Ejemplo 27

5 27.1

Una disolución de 975 mg (3,28 mmol) de ácido trans-[4-(2,2-dibromo-vinil)-ciclohexil]-metilcarbámico terc-butil éster en 20 ml de CH₂Cl₂ se trató a 0°C con 10 ml de TFA (durante 20 min). Después de 2 h a TA, la reacción se evapó, se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (+Na₂CO₃)/Et₂O (3x), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó, para dar 981 mg (87%) de trans-[4-(2,2-Dibromo-vinil)-ciclohexil]-metil-amina, MS: 295 (M, 2Br).

27.2

15 De forma análoga al ejemplo 26.10, trans-[4-(2,2-dibromo-vinil)-ciclohexil]-metil-amina y 4-clorofenilcloroformiato se convirtieron a ácido trans-[4-(2,2-dibromo-vinil)ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 449 (M, 2Br, 1 Cl),

20 27.3

De forma análoga al ejemplo 26.5, el ácido trans-[4-(2,2-dibromo-vinil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster y BuLi (aprox. 1,6 M en hexano) con paraformaldehído se convirtieron a ácido trans-[4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 321 (M, 1Cl),

27.4

De forma análoga al ejemplo 26.7, el ácido trans-[4-(3-

hidroxi-prop-1-inil)-ciclohexil]-metilcarbámico 4-cloro-
fenil éster y cloruro de metansulfonilo/piridina se convir-
tieron a ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[(4-cloro-
fenoxycarbonil)-metilamino]-ciclohexil)-prop-2-inil éster,
5 MS: 400 (MH⁺, 1Cl),

27.5

De forma análoga al ejemplo 26.8, el ácido trans-
metanosulfónico 3-(4-[(4-clorofenoxycarbonil)-metil-amino]-
ciclohexil)-prop-2-inil éster y 2-etilaminoetanol se con-
10 virtieron a ácido trans-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-
amino]-prop-1-inil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-
fenil éster, MS: 393 (MH⁺, 1 Cl),

Ejemplo 28**28.1**

15 Una suspensión de 65 mg (0,165 mmol) de ácido trans-(4-{3-
[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]prop-1-inil}-ciclohexil)-
metil-carbámico 4-cloro-fenil éster en 5 ml de MeOH y 7mg
de Pt/C 10% se hidrogenó (1 atm) durante 16 h. La reacción
se filtró (Celite) y se evaporó. La cromatografía de colum-
20 na flash sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (9:1) propor-
cionó 21 mg (32%) de ácido trans-(4-{3-[Etil-(2-hidroxi-
etil)-amino]-propil}-ciclohexil)-metilcarbámico 4-cloro-
fenil éster, MS: 397 (MH⁺, 1Cl).

28.2

25 De forma análoga al ejemplo 28.1, trans-N-(4-{3-[etil-(2-
hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-ciclohexil)-N-metil-4-
trifluorometil-bencenosulfonamida proporcionó trans-N-(4-
{3-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-ciclohexil)-N-

metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 451 (MH⁺).

28.3

De forma análoga al ejemplo 28.1, trans-N-(4-{3-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil)ciclohexil)-N-metil-4-

5 trifluorometil-bencenosulfonamida proporcionó trans-N-(4-{3-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 467 (MH⁺).

Ejemplo 29

29.1

10 16,2g (62,95 mmol) de ácido 4-trans-4-terc-Butoxi carbonilamino-ciclohexanocarboxílico metil éster y 5,87 ml (94,43 mmol) de yoduro de metilo en 100ml de DMF se trataron con agitación y enfriando con hielo con 3,57 g (81,84 mmol) de NaH (55% en aceite). La disolución se agitó a TA durante
15 20h y a continuación se trató enfriando con hielo con 1N HCl. La mezcla de reacción se disolvió en éter y se lavó 4 veces con agua. Las fases etéreas se concentraron a vacío para dar 17,5 g de ácido trans-4-(terc-Butoxicarbonilmetilamino)-ciclohexanocarboxílico metil éster limpio, MS:
20 201 (M-OC₄H₉).

29.2

17,1 g (62,95 mmol) de ácido trans-4-(terc-butoxicarbonilmetil-amino)ciclohexanocarboxílico metil éster, se disolvieron en 150 ml de THF, y se trataron con 2,74 g (126
25 mmol) de LiBH₄. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 6h y a continuación se hicieron gotear 200 ml de 1N HCl a la disolución enfriando con hielo. La mezcla se disolvió en éter y se lavó con agua. El disolvente se evaporó

a presión reducida, rindiendo 16,2 g de ácido trans-(4-hidroximetil-ciclo-hexil)-metil-carbámico terc-butil éster.

29.3

A una disolución enfriada con hielo seco de 8,94 ml (125,9 mmol) de DMSO en 150 ml de CH₂Cl₂ se añadió 5,95 ml (69,24 mmol) de cloruro de oxalilo. Después de 5 min a -78°C, se añadió lentamente una disolución de 16,2 g (66,5 mmol) de ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexil)-metil-carbámico terc-butil éster en 50 ml de CH₂Cl₂. 10 min después, se añadió 43,8 ml (314,75 mmol) de Et₃N, y la mezcla se dejó alcanzar la TA. La mezcla se particionó entre Et₂O/1N HCl y agua. El disolvente se evaporó a presión reducida rindiendo 16,12 g de ácido (4-formil-ciclohexil)-metil-carbámico terc-butil éster limpio, MS: 241 (M).

29.4

A una disolución de 13,71 g (56,8 mmol) de ácido trans-(4-formil-ciclohexil)-metil-carbámico terc-butil éster y 17,8 g (83,46 mmol) de trietil-fosfono-acetato en 150 ml de etanol se añadió enfriando con hielo, 6,0g (110 mmol) de NaOMe. Después de agitar la mezcla de reacción durante 20h a TA, se concentró a presión reducida, y a continuación se extrajo con Et₂O y agua. La fase orgánica se evaporó a sequedad y el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/Hexano 1:4 rindiendo 8,4 g (56%, 4 pasos) de ácido trans-3-[4-(terc-butoxi carbonil metil-amino)-ciclohexil]-acrílico etil-éster limpio, MS: 238 (M-OtBu).

29.5

Una disolución de 6 g (19,26 mmol) de ácido trans-3-[4-(terc-butoxicarbonilmetil-amino)ciclohexil]-acrílico etil-éster y 600mg de Pd/C (10%) se agitó bajo atmósfera de H₂ durante 20h. Después de filtrar la disolución, el metanol se evaporó a presión reducida para dar 5,82 g de ácido trans-3-[4-(terc-Butoxicarbonil-metilamino)ciclohexil]-propanoico etil-éster limpio. A una disolución de este éster en 60 ml de THF se añadió 917 mg (40 mmol) de LiBH₄. La disolución se calentó a reflujo durante 8h y a continuación se enfrió con un baño de hielo a 0°C. A esta temperatura se hizo gotear lentamente 1N HCl a la mezcla de reacción para destruir el exceso de LiBH₄. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y a continuación se lavó con agua. La fase orgánica se evaporó a sequedad para dar 3,39 g (73%) de ácido trans-[4-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster limpio, MS: 271 (M).

29.6

1,4 ml (16,24 mmol) de cloruro de oxalilo se añadió a una disolución enfriada (-78°C) de 1,78 ml (25 mmol) de DMSO en 40ml de CH₂Cl₂. Después de 10 min. de agitación a -78°C, se añadió 2,39g (12,49 mmol) de ácido trans-[4-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster, disuelto en 5 ml de CH₂Cl₂. 15 min después, se añadió 8,7 ml (62,4 mmol) de Et₃N y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la TA. La mezcla se diluyó con Et₂O y a continuación se lavó con 1N HCl y agua. Tras evaporación del disolvente, una disolución de ácido trans-metil-[4-(3-oxo-propil)-

ciclohexil]-carbámico terc-butyl éster crudo (3,24 g, 12,02 mmol) y de 2,73 ml (13,3 mmol) trietil fosfono acetato en 30 ml de etanol, se trató, enfriando con hielo, con 1,37 g (24,05 mmol) de NaOMe. La disolución se agitó durante 20h a TA, y a continuación se concentró a vacío. El residuo crudo se disolvió en Et₂O y se lavó con agua. Las fases orgánicas se concentraron a vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/Hexano 1:4 para dar 2,46 g (58%, 2steps) de ácido trans-5-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclohexil]-pent-2-enoico etil éster, MS: 339 (M).

29.7

Una disolución de 2,45 g (7,2 mmol) de ácido trans-5-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)ciclohexil]-pent-2-enoico etil éster y 200 mg de Pd/C (10%) en 40 ml de MeOH se agitó durante 20h bajo atmósfera de H₂. Después de filtrar y evaporar el metanol a vacío, pudieron aislarse 2,39g de ácido 5-[4-(terc-Butoxi-carbonil-metil-amino)-ciclohexil]-pentanoico etil éster. 2,05 g (6,0 mmol) de este éster y 470 mg (12 mmol) de LiAlH₄ se agitaron en 20 ml de THF a TA durante 5h. El exceso de LiAlH₄ se destruyó por adición de 10 ml de EtOAc y haciendo gotear cuidadosamente salmuera a la mezcla de reacción. La disolución se disolvió en éter y se lavó con 1N HCl y agua. La fase orgánica se concentró a presión reducida rindiendo 1,75 g (97%) de ácido trans-[4-(5-Hidroxi-pentil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butyl éster, MS: 300 (MH⁺,).

29.8

A una disolución de 1,75 g (5,84 mmol) de ácido trans-[4-(5-hidroxipentil)-ciclohexil]-metilcarbámico terc-butil éster y 0,5 ml (6,42 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en
5 20ml de CH_2Cl_2 se añadió, enfriando con un baño de hielo, 1,56 ml (11,7 mmol) de Et_3N . La mezcla se agitó durante 3h a TA. A continuación la mezcla de reacción se particionó entre éter/1N HCl y agua. La disolución etérea se concentró a vacío para dar 2,12 g (96%) de ácido trans-metansulfónico
10 5[-4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)ciclohexil]-pentil éster limpio.

29.9

200 mg (0,53 mmol) de ácido trans-metansulfónico 5[-4-(terc-butoxicarbonil-metilamino)-ciclohexil]-pentil éster,
15 se disolvió en 2ml de CH_2Cl_2 , y se trató con 2ml de TFA. Después de agitar durante 20 min a TA, la disolución se concentró a vacío para dar 245 mg de ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil amino-ciclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético puro, MS: 278 (MH^+).

20 29.10

A una disolución de 245 mg (0,53 mmol) de ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil aminociclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y 143,5 mg (0,75 mmol) de 4-clorofenil cloroformiato en 4 ml de dioxano, se añadió a TA
25 1,54ml (3,12 mmol) de base de Hünig. La mezcla se agitó durante 1h, a continuación se extrajo con EtOAc/1N HCl y agua. Las fases orgánicas se concentraron a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con

296
295

EtOAc/hexano 1:3 para dar 167 mg (73%, 2 pasos) de ácido trans-metanosulfónico 5-(4-[(4-cloro-fenoxycarbonil)-metil-amino]-ciclohexil)-pentil éster puro, MS: 432 (MH⁺, 1Cl).

29.11

5 Una disolución de 160 mg (0,37 mmol) de ácido trans-metanosulfónico 5-(4-[(4-clorofenoxycarbonil)-metil-amino]-ciclohexil)-pentil éster y 0,21 ml de N-alilmetilamina en 3 ml de metanol se agitó durante una noche a 60°C. La disolución se concentró a vacío, y el residuo a continuación se
10 purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 1N NH₃/metanol 1:10 para dar 110 mg de ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster puro, MS: 407 (MH⁺, 1Cl).

29.12

15 De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil aminociclohexil)-pentil éster- sal de ácido trifluoroacético y 4-trifluorometil-fenil cloroformiato, seguido de tratamiento
20 con N-alilmetilamina, para dar ácido trans-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometilfenil éster, MS: 441 (MH⁺).

29.13

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil aminociclohexil)-pentil éster- sal de ácido trifluoroacético y 4-
25 trifluorometil-fenil cloroformiato, seguido de tratamiento con 2-etilamino-etanol para dar ácido trans-(4-[5-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-

trifluorometil-fenil éster, MS: 459 (MH⁺).

29.14

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil amino-
5 ciclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y 4-bromofenil cloroformiato, seguido de tratamiento con N-alilmetilamina, para dar ácido trans-{4-[5-(alilmetil-amino)-pentil]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster, MS: 451 (MH⁺, 1Br).

10 29.15

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metilamino-ci-
clohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y 4-bromofenil cloroformiato, seguido de tratamiento con 2-
15 etilamino-etanol, para dar ácido trans-(4-{5-[etil(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster, MS: 469 (MH⁺) 1Br.

29.16

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron
20 reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil-amino-ciclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y 3,4-difluoro-fenil cloroformiato, seguido de tratamiento con N-alilmetilamina para dar ácido trans-(4-[5-(alilmetil-amino)-pentil]-ciclohexil)-metil-carbámico 3,4-difluoro-
25 fenil éster, MS: 409 (MH⁺).

29.17

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metilamino-

298
207

ciclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y 3,4-difluoro-fenil cloroformiato, seguido de tratamiento con 2-etilamino-etanol, para dar trans-(4-(5[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil)-ciclohexil)-metil-carbámico

5 ácido 3,4-difluorofenil éster, MS: 427 (MH⁺).

29.18

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil aminociclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y
10 cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo, seguido de tratamiento con N-alilmetilamina, para dar trans-N-(4[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 461 (MH⁺).

29.19

15 De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil aminociclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo, seguido de tratamiento con 2-etilamino-etanol para dar trans-N-(4(5-
20 [Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 479 (MH⁺).

29.20

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil aminociclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y 3,5-
25 difluoro-fenil cloroformiato, seguido de tratamiento con N-alil-N-metilamina, para dar ácido trans-(4-[5(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil)-metil-carbámico 3,5-difluoro-

299
293

fenil éster, MS: 409 (MH).

29.21

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil aminoci-
5 clohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y 3,5-difluoro-fenil cloroformiato, seguido de tratamiento con 2-etilamino-etanol para dar ácido trans-(4-(5-[etil(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil)-ciclohexil)-metil-carbámico 3,5-difluoro-fenil éster, MS: 427 (MH⁺).

10 29.22

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil aminoci-
ciclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y 4-
clorofenil cloroformiato, seguido de tratamiento con 2-
15 etilamino-etanol, para dar ácido trans-(4-(5-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil)-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 425 (MH⁺, 1Cl).

29.23

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron
20 reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil aminoci-clohexil)-pentil éster-Sal de ácido trifluoroacético y 4-clorofenil cloroformiato, seguido de tratamiento con metil-propil-amina, para dar ácido trans-metil-(4-[5(metil-propil-amino)-pentil]-ciclohexil)-carbámico 4-cloro-fenil
25 éster, MS: 409 (MH, 1Cl).

29.24

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil amino-ci-

ciclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y 4-clorofenil cloroformiato, seguido de tratamiento con dimetilamina, para dar ácido trans-metil-{4-[5(dimetilamino)-pentil]-ciclohexil}-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 381 (MH⁺, 1Cl).

29.25

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil amino-ciclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y 4-clorofenil cloroformiato, seguido de tratamiento con piperidina, para dar ácido trans-metil-[4-(5-piperidin-1-il-pentil)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 421 (MH⁺, 1Cl).

29.26

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil amino-ciclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y 4-clorofenil cloroformiato, seguido de tratamiento con N-metil-piperazina, para dar ácido trans-metil-{4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pentil]-ciclohexil}-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 436 (MH⁺, 1Cl).

29.27

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil amino-ciclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y 4-clorofenil cloroformiato, seguido de tratamiento con N-metil-N-ciclopropil-amina, para dar ácido trans {4-[5(Ciclopropil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil}-metil-

carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 407 (MH⁺, 1Cl).

29.28

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil amino-ciclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y
5 cloruro de 4-trifluorometil-fenilsulfonilo, seguido de tratamiento con dietilamina, para dar trans N-[4(5-Dietilamino-pentil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida. MS: 463 (MH⁺).

10 29.29

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil amino-ciclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y
15 cloruro de 4-trifluorometil-fenilsulfonilo, seguido de tratamiento con 2-(2-Hidroxietilamino)etanol, para dar trans-N-(4-(5-[Bis-(2-hidroxietil)-amino]-pentil)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida. MS: 495 (MH⁺).

29.30

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron
20 reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil amino-ciclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y 4-trifluorometil-fenil cloroformiato, seguido de tratamiento con alilamina, para dar ácido trans-(4-[5-(alilamino)-pentil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil
25 éster, MS: 427 (MH⁺).

29.31

De forma análoga a los ejemplos 29.10 y 29.11, se hicieron reaccionar ácido trans-metansulfónico 5-(4-metil amino-ci-

ciclohexil)-pentil éster-sal de ácido trifluoroacético y 4-trifluorometil-fenil cloroformiato, seguido de tratamiento con metilamina, para dar ácido trans-metil-[4-(5-metilamino-pentil)-ciclohexil]-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster, MS: 401 (MH⁺).

29.32

De forma análoga a los ejemplos 29.11, a partir de trans-N-[4-(5-Bromo-pentil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y alilamina se preparó trans- N-[4-(5-alilamino-pentil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 447 (MH⁺).

29.33

De forma análoga a los ejemplos 29.11, a partir de trans-N-[4-(5-Bromo-pentil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y 2-amino-2-metil-1-propanol se preparó trans-N-{4-[5-(2-hidroxil-1,1-dimetil-etilamino)-pentil]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 479 (MH⁺).

29.34

De forma análoga a los ejemplos 29.11, a partir de trans-N-[4-(5-Bromo-pentil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y metilamina se preparó trans-N-Metil-N-[4-(5-metilamino-pentil)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 421 (MH⁺).

29.35

De forma análoga a los ejemplos 29.11, a partir de trans-N-[4-(5-Bromo-pentil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y etanolamina (6 eq, en DMA) se preparó

trans-N-{4-[4-(2-Hidroxí-etilamino)-butil]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 451 (MH⁺).

29.36

De forma análoga a los ejemplos 29.11, a partir de trans-N-
5 [4-(5-Bromo-pentil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y etilamina (6eq, en DMA) se preparó trans-N-[4-(5-Etilamino-pentil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 435 (MH⁺).

29.37

10 De forma análoga a los ejemplos 29.4-29.9 y 29.12, a partir de ácido trans/cis-(4-formil-ciclohexil)-metilcarbámico terc-butil éster se preparó ácido (trans)-(4-[5-(alilmetil-amino)-pentil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster y ácido (cis){4-[5-(alilmetil-amino)-pentil]-ciclohexil)-metil-carbámico
15 4-trifluorometil-fenil éster, MS: 441 (MH⁺), que pudieron separarse utilizando HPLC (ChiralpakAD, 20um 5x50cm von Daicel Chem. Industrie Ltd, eluyente: 9,0 l n-heptano/ 1,0 l isopropanol).

20 Ejemplo 30

30.1

A una suspensión de 1,39 g (4,4 mmol, 2,2 eq) de aducto peróxido de hidrógeno-urea en CH₂Cl₂, se añadieron 338,5 mg (2,2 mmol, 1,1 eq) de anhídrido ftálico y se agitó durante
25 15 min a TA. Se añadió 800 mg (2,01 mmol) de ácido trans-[4-(5-dimetilamino-pentiloxi)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster en CH₂Cl₂ y la mezcla se agitó a TA durante 2h. Se añadió disolución acuosa al 5% de K₂CO₃ y la

fase inorgánica se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La cromatografía de columna rindió 525 mg (63%) de ácido trans-[4-(5-dimetilaminopentiloxi)-ciclohexil]-metil-

5 carbámico 4-cloro-fenil éster N-óxido en forma de aceite incoloro, MS: 413 (MH^+ , 1Cl).

30.2

De forma análoga al ejemplo 30.1, el ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-
10 trifluorometil-fenil éster proporcionó, después de precipitación ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$) ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-trifluorometilfenil éster N-óxido, MS: 457 (MH^+).

30.3

15 400 mg (8,4 mmol) de trans- N-(4-{5-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexil)N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida se suspendieron en tolueno y se evaporó (3x), se redisolvió en 1ml de DMF y se trató con 102,4 mg (1,5 mmol, 1,8 eq) de imidazol. Se añadieron a 0°C, 176 mg
20 (11,7 mmol, 1,4 eq) de TBDMSCl en 2 ml de DMF, y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1h. La disolución se añadió a una disolución acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Se aislaron 509 mg de trans-N-[4-(5-{[2-(terc-Butil-dimetilsilanilo)-etil]-etil-amino}-pentil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida
25 cruda en forma de aceite amarillo claro.

30.4

175 mg (1,86 mmol) de aducto H_2O_2 -Urea suspendido en 2ml de CH_2Cl_2 se trataron con 137 mg (0,9 mmol) de anhídrido ftálico. Después de agitación a TA durante 15 min se añadió a
5 esta mezcla 500 mg (8,4 mmol) de trans-N-[4-(5-{[2-(terc-Butil-dimetil-silaniiloxi)etil]-etil-amino}-pentil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida
cruda en 3 ml de CH_2Cl_2 y la disolución se agitó a TA. La
mezcla se lavó con una disolución acuosa de $NaHCO_3$, la fase
10 orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se
aislaron 348 mg de trans-N-[4-(5-{[2-(terc-Butil-dimetil-silaniiloxi)etil]-etil-amino}-pentil)-ciclohexil]-N-metil-4-
trifluorometil-bencenosulfonamida N-óxido crudo en forma de
aceite incoloro.

15 30.5

A 335 mg (5,5 mmol) de trans-N-[4-(5-{[2-(terc-Butil-dimetil-silaniiloxi)-etil]-etil-amino}-pentil)-ciclohexil]-
N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida N-óxido en 8 ml
de THF se añadieron 0,83 ml 1M TBAF a 0°C. La disolución se
20 agitó a TA durante 1h, se particionó entre EtOAc y una di-
solución acuosa de Na_2CO_3 . La fase orgánica se lavó con
salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La cromatografía de columna
con CH_2Cl_2 /MeOH 9:1 rindió 190 mg (44%, 3 pasos) de trans-N-
(4-{5-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]pentil}-ciclohexil)-N-
25 metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida N-óxido en forma
de aceite incoloro, MS: 495 (MH^+).

Ejemplo 31**31.1**

5,85 g (14,71 mmol) de ácido trans-[tolueno-4-sulfónico 4-(terc-butoxicarbonil-metilamino)-ciclohexilmetil éster] (sintetizado a partir de ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexil)metil-carbámico terc-butyl éster y cloruro de tolueno sulfonilo en piridina), y 1,45g (29,43 mmol) de cianuro sódico se agitaron en 50 ml de DMF durante 48h a 100°C. La mezcla de reacción se particionó entre éter y agua. Después de secado (Na_2SO_4) y concentración de la fase etérea a vacío, se aislaron 3,74 g de ácido trans-[(4-cianometilciclohexil)-metil-carbámico terc-butyl éster] crudo. Este producto crudo (14,82 mmol), se disolvió en 30 ml de THF, y se trató a -78°C con 13,5 ml (16,18 mmol) de una disolución 1,2M de DIBALH- en tolueno. La mezcla de reacción se agitó 30 min a -78°C y 15 min a TA. A continuación se añadieron gota a gota cuidadosamente a la mezcla de reacción 30 ml de 1N HCl. La mezcla de reacción se disolvió en éter y se lavó con agua. La disolución en éter se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para dar 3,47 g (92%, 2 pasos) de ácido trans-[metil-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbámico terc-butyl éster] crudo.

31.2

3,47 g (13,58 mmol) de ácido trans-[metil-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbámico terc-butyl éster] crudo y 5,39 g (14,7 mmol) de ácido (trifenil-1 5-fosfaniliden)-acético etil éster se agitaron en 40ml de CH_2Cl_2 durante una noche a TA. La mezcla de reacción se concentró a vacío y a conti-

nuación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexano 1:3, para dar 1,57 g (36%) de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)ciclohexil]-but-2-enoico etil éster puro.

5 31.3

Una disolución de 1,57 g (4,82 mmol) de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclohexil]-but-2-enoico etil éster y 200 mg de Pd/C (10%) en 20ml de MeOH se agitó a TA bajo atmósfera de H₂ durante 3h. Después de filtración, la
10 disolución se concentró a sequedad a presión reducida, para dar 1,58 g de ácido trans-4-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclohexil]-butírico etil éster limpio. 1,58 g (4,82 mmol) de ácido trans-4-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclohexil]-butírico etil éster en 20ml de THF, se
15 trató a TA con 390 mg de LiAlH₄. Después de agitación la disolución durante 30min a TA, el exceso de LiAlH₄ se destruyó por adición gota a gota de 10 ml de salmuera saturada enfriando con hielo. La mezcla de reacción se particionó entre Et₂O/1M HCl y H₂O. La disolución en éter se concentró
20 a vacío, para dar 1,37 g (99%) de ácido trans-[4-(4-hidroxi-butil)ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster puro.

31.4

A una disolución agitada, enfriada con hielo, de 1,37 g
25 (4,8 mmol) de ácido trans-[4-(4-hidroxi-butil)ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster y 0,95 ml de NEt₃ en 15ml de CH₂Cl₂ se añadió 0,5ml (6,8 mmol) de cloruro de metano-sulfonilo. Después de agitación a TA durante 2h, la mezcla

de reacción se particionó entre Et₂O, 1M HCl y agua. La fase etérea se concentró a vacío para dar 1,745 g de ácido trans-metanosulfónico 4-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclohexil]-butil éster limpio, que se trató en 5ml de CH₂Cl₂ con 5ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar la disolución durante 30 min a TA, la disolución se evaporó a sequedad a presión reducida para dar 2,25 g (cuant.) de ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster. ácido trifluoroacético.

10 31.5

A una disolución agitada de 590 mg (~1,25 mmol) de ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster; compuesto con ácido trifluoro-acético y 0,644 ml de 4-etilmorfolina en 6ml de CH₂Cl₂, se añadió 365 mg (1,91 mmol) de 4-clorofenilcloroformiato a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1h y a continuación se particionó entre Et₂O, 1M HCl y agua. Después de concentración de la fase etérea a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexano 1:2 para dar 421 mg (81%) de ácido trans-metanosulfónico 4-{4-[(4-clorofenoxycarbonil)-metil-amino]-ciclohexil}-butil éster puro.

31.6

Una disolución de 219 mg (0,524 mmol) de ácido trans-metanosulfónico 4-(4-[(4-clorofenoxycarbonil)-metil-amino]-ciclohexil)-butil éster y 0,48ml de N-alil metilamina en 1 ml de MeOH se agitó durante una noche a TA, y durante 2h a reflujo. Después de concentración de la mezcla de reacción

a vacío, el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/H₂O/AcOH/Acetona (6:2:1:1) para dar 165 mg (80%) de ácido trans-(4-[4-(alil-metil-amino)-butil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil
5 éster limpio, MS: 393 (MH⁺, 1Cl).

31.7

De forma análoga a los ejemplos 31.6, se trató ácido trans-metanosulfónico 4-{4-[(4-clorofenoxycarbonil)-metil-amino]-ciclohexil}-butil éster con 2-etilaminoetanol para dar áci-
10 do trans-(4-{4-[etil-(2-hidroxietil)-amino]-butil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 411 (MH⁺, 1Cl).

31.8

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron
15 reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilaminociclohexil)-butil éster-ácido trifluoroacético y 4-trifluorometil-fenil-cloroformiato, seguido de tratamiento con N-alil-N-metilamina, para dar ácido trans-(4-[4(alil-metil-amino)-butil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-
20 trifluorometil-fenil éster, MS: 427 (MH⁺).

31.9

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilaminociclohexil)-butil éster-ácido trifluoroacético y 4-
25 trifluorometil-fenil-cloroformiato, seguido de tratamiento con 2-etilamino-etanol, para dar ácido trans-(4-{4-[etil(2-hidroxietil)-amino]-butil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster, MS: 445 (MH⁺).

31.10

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y 4-bromofenil-cloroformiato, seguido de tratamiento con N-alil-N-metilamina, para dar ácido trans-(4-[4-(alil-metil-amino)-butil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster, MS: 437 (MH⁺, 1Br).

31.11

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y 4-bromo fenil-cloroformiato, seguido de tratamiento con 2-etilamino-etanol, para dar ácido trans-(4-[4-[etil-(2-hidroxí-etil)-amino]-butil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster, MS: 455 (MH⁺, 1Br).

31.12

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y 4-bromofenil-cloroformiato, seguido de tratamiento con N-metil-propil-amina, para dar ácido trans-metil-(4-[4(metil-propil-amino)-butil]-ciclohexil)-carbámico 4-bromo-fenil éster, MS: 439 (MH⁺, 1Br).

31.13

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar, ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y 4-

bromofenil-cloroformiato, seguido de tratamiento con dietilamina, para dar ácido trans-metil-{4-[4(dietilamino)-butil]-ciclohexil}-carbámico 4-bromo-fenil éster, MS: 439 (MH⁺, 1Br).

5 31.14

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y 4-bromofenil-cloroformiato, seguido de tratamiento con dime-
10 tilamina, para dar ácido trans-netil-{4-[4(dimetilamino)-butil]-ciclohexil}-carbámico 4-bromo-fenil éster, MS: 411 (MH⁺, 1Br).

31.15

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron
15 reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y 4-bromofenil-cloroformiato, seguido de tratamiento con piperidina, para dar ácido trans-metil-[4-(4-piperidín-1-il-butil)-ciclohexil]-carbámico 4-bromo-fenil éster, MS: 451
20 (MH⁺, 1Br).

31.16

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y 4-
25 bromofenil-cloroformiato, seguido de tratamiento con N-metil-piperazina, para dar ácido trans-metil-{4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-ciclohexil}-carbámico 4-bromo-fenil éster, MS: 466 (MH⁺, 1Br).

31.17

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y 4-bromofenil-cloroformiato, seguido de tratamiento con morfolina, para dar ácido trans-metil-[4-(4-morfolin-4-il-butil)-ciclohexil]-carbámico 4-bromo-fenil éster, MS: 453 (MH⁺, 1Br).

31.18

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y 4-bromofenil-cloroformiato, seguido de tratamiento con tior-morfolina, para dar ácido trans-metil-[4-(4-tiomorfolin-4-il-butil)-ciclohexil]-carbámico 4-bromo-fenil éster, MS: 469 (MH⁺, 1Br).

31.19

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y 4-trifluorometil-fenil-cloroformiato, seguido de tratamiento con piperidina, para dar ácido trans-metil-[4-(4-piperidin-1-il-butil)-ciclohexil]-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster, MS: 441 (MH⁺).

31.20

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y 4-

trifluorometil-fenil-cloroformiato, seguido de tratamiento con dimetilamina, para dar ácido trans-[4-(4-dimetilamino-butyl)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster, MS: 401 (MH⁺).

5 31.21

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y 4-trifluorometil-fenil-cloroformiato, seguido de tratamiento
10 con tiomorfolina, para dar ácido trans-metil-[4-(4-tiomorfolin-4-il-butyl)-ciclohexil]-carbámico 4-trifluoro-metil-fenil éster, MS: 459 (MH⁺).

31.22

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron
15 reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y 4-trifluorometil-fenil-cloroformiato, seguido de tratamiento con metil-propil-amina, para dar ácido trans-metil-{4[4-(metil-propil-amino)-butyl]-ciclohexil}-carbámico 4-
20 trifluorometil-fenil éster, MS: 429 (MH⁺).

31.23

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y cloruro
25 de 4-trifluorometil-fenil-sulfonilo, seguido de tratamiento con N-alil-N-metilamina, para dar trans-N-{4-[4-(alil-metil-amino)-butyl]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 447 (MH⁺).

31.24

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y cloruro de 4-trifluorometil-fenil-sulfonilo, seguido de tratamiento con 2-etilamino-etanol, para dar trans-N-(4-(4[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 465 (MH).

31.25

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y cloruro de 4-trifluorometil-fenil-sulfonilo, seguido de tratamiento con piperidina, para dar trans- N-Metil-N-[4-(4-piperidin-1-il-butil)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 461 (MH⁺).

31.26

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y cloruro de 4-trifluorometil-fenil-sulfonilo, seguido de tratamiento con dimetilamina para dar trans-N-[4-(4-Dimetilamino-butil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 421 (MH⁺).

31.27

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y cloruro

de 4-trifluorometil-fenil- sulfonilo, seguido de tratamien-
to con metil-propil-amina para dar trans- N-Metil-N-(4-[4-
(metil-propil-amino)-butil]-ciclohexil)-4-trifluorometil-
bencenosulfonamida, MS: 449 (MH⁺).

5 31.28

De forma análoga a los ejemplos 31.5 y 31.6, se hicieron
reaccionar ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-
ciclohexil)-butil éster-ácido trifluoro-acético y cloruro
de 4-trifluorometil-fenil-sulfonilo, seguido de tratamiento
10 con 2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol para dar trans N-(4-[4-
[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil]-ciclohexil)-N-metil-4-
trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 481 (MH⁺).

Ejemplo 32

32.1

15 Una disolución de 6,02 g (17,43 mmol) de ácido trans-
metanosulfónico 3-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-
ciclohexil]-prop-2-inil éster en 95 ml de CH₂Cl₂ se trató a
0°C con 45 ml de TFA (durante 20 min). Después de 30 min a
esta temperatura, la reacción se evaporó y se evaporó nue-
20 vamente con tolueno (4 veces) para dar 8,17 g (cuantitati-
vo) de trifluoroacetato de ácido trans-metanosulfónico 3-
(4-metilamino-ciclohexil)-prop-2-inil éster crudo, MS: 245
(M).

32.2

25 Una disolución de 1,41 g (corresponde a 3,0 mmol) de tri-
fluoroacetato de ácido trans-metanosulfónico 3-(4-
metilamino-ciclohexil)-prop-2-inil éster en 20 ml de CH₂Cl₂
se enfrió primero a 0°C, se trató con 0,5 ml (3,6 mmol) de

4-clorofenilcloroformiato y a continuación con 2,57 ml (15 mmol; 5 equivalentes) de base de Huenig (a lo largo de 3 min). Después de 45 min a TA, la mezcla se disolvió en KHSO₄ acuoso 10%/Et₂O (3x). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl acuoso 10%, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar 1,41 g (cuantitativo) de ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-ciclohexil)-prop-2-inil éster crudo, MS: 400 (MH⁺, 1Cl). El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso.

10 32.3

De forma análoga al ejemplo 32.2, trifluoroacetato de ácido trans-metanosulfónico 3-(4-metilamino-ciclohexil)prop-2-inil éster y 4-trifluorometilfenilcloroformiato se convirtieron a ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[metil-(4-trifluorometilfenoxicarbonil)-amino]-ciclohexil)-prop-2-inil éster, MS: 434 (MH⁺).

32.4

De forma análoga al ejemplo 32.2, trifluoroacetato de ácido trans-metanosulfónico 3-(4-metilamino-ciclohexil)prop-2-inil éster y p-tolil cloroformiato se convirtieron a ácido trans-metanosulfónico 3-(4-(metil-p-toliloxycarbonil-amino)-ciclohexil)-prop-2-inil éster, MS: 380 (MH⁺).

32.5

De forma análoga al ejemplo 32.2, trifluoroacetato de ácido trans-metanosulfónico 3-(4-metilamino-ciclohexil)prop-2-inil éster y 4-metoxifenil cloroformiato se convirtieron a ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[(4-metoxi-fenoxicarbonil)-metil-amino]ciclohexil)-prop-2-inil éster, MS:

396 (MH⁺).

32.6

De forma análoga al ejemplo 32.2, trifluoroacetato de ácido trans-metanosulfónico 3-(4-metilamino-ciclohexil)prop-2-inil éster y cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo se convirtieron a ácido trans-metanosulfónico 3-{4-[metil-(4-trifluorometilbencenosulfonil)-amino]-ciclohexil}-prop-2-inil éster, MS: 454 (MH⁺).

32.7

De forma análoga al ejemplo 32.2, trifluoroacetato de ácido trans-metanosulfónico 3-(4-metilamino-ciclohexil)prop-2-inil éster y cloruro de 4-acetamidofenilsulfonilo se convirtieron a ácido trans-metanosulfónico 3-{4-[(4-acetilamino-bencenosulfonil)-metil-amino]ciclohexil}-prop-2-inil éster, MS: 443 (MH⁺).

32.8

De forma análoga al ejemplo 32.2, trifluoroacetato de ácido trans-metanosulfónico 3-(4-metilamino-ciclohexil)prop-2-inil éster y cloruro de 4-clorobenzoílo se convirtieron a ácido trans-metanosulfónico 3-{4-[(4-cloro-benzoil)-metil-amino]-ciclohexil}-prop-2-inil éster, MS: 398 (MH⁺, 1Cl).

32.9

Una disolución de 1,38 g (corresponde a 3,0 mmol) de trifluoroacetato de ácido trans-metanosulfónico 3-(4-metilamino-ciclohexil)-prop-2-inil éster en 7 ml de dioxano se enfrió primero a 8°C, se trató con 0,69 g (4,5 mmol) de 4-clorofenil isocianato y a continuación con 1,2 ml (15 mmol; 5 equivalentes) de piridina (a lo largo de 3 min).

Después de 45 min a TA, la mezcla se disolvió en KHSO₄ acuoso 10%/Et₂O (3x). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl acuoso 10%, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar 1,22 g (cuantitativo) de ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[3-(4-cloro-fenil)-1-metil-ureido]-ciclohexil)-prop-2-inil éster
5 crudo, MS: 398 (MH⁺, 1Cl). El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso.

32.10

De forma análoga al ejemplo 32.2, trifluoroacetato de ácido
10 trans-metanosulfónico 3-(4-metilamino-ciclohexil)-prop-2-inil éster y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo se convirtieron a ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[(4-clorobencenosulfonil)-metil-amino]ciclohexil)-prop-2-inil éster, MS: 420 (MH⁺, 1Cl).

15 Ejemplo 33

Una disolución de 235 mg (corresponde a 0,5 mmol) de ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[(4-cloro-fenoxycarbonil)-metil-amino]-ciclohexil)-prop-2-inil éster en 2,5 ml de DMA se enfrió a 0°C, se trató con 0,76 ml (1 mmol) de N-
20 metilpropilamina y se agitó durante una noche a TA. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado/Et₂O(3x). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 98:2)
25 proporcionó 153 mg (81%) de ácido trans-metil-{4-[3-(metilpropil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil}-carbámico 4-clorofenil éster puro, MS: 377 (MH⁺, 1Cl).

Opcionalmente se obtuvo la sal hidrocloreuro después de di-

5 solver la amina en dioxano y adición de 1 equivalente de 4N HCl (en dioxano). La liofilización proporcionó ácido trans-metil-(4-[3(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil)-carbámico 4-cloro-fenil éster; compuesto con HCl, en forma de polvo blanco, MS: 377 (MH⁺, 1Cl).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los correspondientes mesilatos y aminas secundarias (En el caso de que la reacción no hubiera acabado después de 16 h, se añadieron 2 equivalentes adicionales de la amina. Para la 10 dimetilamina, 33% en EtOH 5,6M, se añadieron 10 equivalentes.):

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Mesilato	Amina secunda- ria
33.1	Ácido trans-[4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	349 , 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-ciclohexil)-prop-2-inil-éster	Dimetil- amina, 33% en EtOH 5.6M

319

33.2	Ácido trans-metil-[4-(3-piperidin-1-il-prop-1-inil)-ciclohexil]-carbámico 4-clorofenil éster	389 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[(4-clorofenoxicarbonil)-metil-amino]-ciclohexil)-prop-2-inil éster	Piperidina
33.3	Ácido trans-(4-(3-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil)-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster	443	Ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[metil-(4-trifluorometil-fenoxicarbonil)-amino]-ciclohexil)-prop-2-inil éster	Dieta-nol-amina
33.4	Ácido trans-[4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster	383	Ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[metil-(4-trifluorometil-fenoxicarbonil)-amino]-ciclohexil)-prop-2-inil éster	Dimetil-amina, 33% en EtOH 5.6M

33.5	Ácido trans-metil- {4-[3-(metil-propil- amino)-prop-1-inil]- ciclohexil}- carbámico 4- trifluorometil-fenil éster	411	Ácido trans- metanosulfónico 3-{4-[metil-(4- trifluorometil- fenoxycarbonil)- amino]- ciclohexil}-prop- 2-inil éster	N-Metil- propil- amina
33.6	Ácido trans-metil- [4-(3-piperidin-1- il-prop-1-inil)- ciclohexil]- carbámico 4- trifluorometil-fenil éster	423	Ácido trans- metanosulfónico 3-{4-[metil-(4- trifluorometil- fenoxycarbonil)- amino]- ciclohexil}-prop- 2-inil éster	Piperi- dina

Ejemplo 34

Una disolución de 200 mg (corresponde a 0,43 mmol) de ácido trans-metanosulfónico 3-{4-[(4cloro-fenoxycarbonil)-metil-amino]-ciclohexil}-prop-2-inil éster en 4,3 ml de metanol
5 se enfrió a 0°C, se trató con 0,44 ml (1 mmol) de Etil-(2-metoxi-etil) amina y se agitó durante una noche a TA. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado/Et₂O (3x). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación por cromato-
10 grafía de columna flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 99:1) proporcionó 144 mg (83 %) de ácido trans-(4-{3-[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-ciclohexil)-metil-

carbámico 4-cloro-fenil éster puro, MS: 407 (MH⁺, 1Cl). Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los correspondientes mesilatos y aminas secundarias:

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Mesilato	Amina secunda- ria
34.1	Ácido trans-metil- {4-[3-(metil-propil- amino)-prop-1-inil]- ciclohexil]- carbámico p-tolil éster	357	Ácido trans- metanosulfónico 3-[4-(metil-p- tolil-oxicar- bonil-amino)- ciclohexil]-prop- 2-inil éster	N-Metil- propil- amina
34.2	Ácido trans-metil- {4-[3-(metil-propil- amino)-prop-1-inil]- ciclohexil]- carbámico 4-metoxi- fenil éster	373	Ácido trans- metanosulfónico 3-{4-[(4-metoxi- fenoxicarbonil)- metil-amino]- ciclohexil}-prop- 2-inil éster	N-Metil- propil- amina

34.3	trans-N-(4-{3-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	447	Ácido trans-metanosulfónico 3-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexil}-prop-2-inil éster	Etil-(2-hidroxi-etil)-amina
34.4	trans-N-(4-{3-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	463	Ácido trans-metanosulfónico 3-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexil}-prop-2-inil éster	Dieta-nol-amina
34.5	trans-N-Metil-N-{4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	431	Ácido trans-metanosulfónico 3-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexil}-prop-2-inil éster	N-Metil-propil-amina

34.6	trans-N-[4-(3-Dimetilamino-prop-1-inil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	403	Ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexil)-prop-2-inil éster	Dimetil-amina, 33% en EtOH 5.6M
34.7	trans-N-(4-(3-[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-prop-1-inil)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	461	Ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexil)-prop-2-inil éster	N-(2-Metoxi-etil)-etil-amina
34.8	trans-N-[4-(Metil-(4-[3-(metil-propil-amino)prop-1-inil]-ciclohexil)-sulfamoil)-fenil]-acetamida	431	Ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[(4-acetilamino-bencenosulfonil)-metil-amino]-ciclohexil)-prop-2-inil éster	N-Metil-propil-amina

34.9	trans-4-Cloro-N-metil-N-(4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil)-benzamida	361 , 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 3-{4-[(4-clorobenzoil)-metil-amino]-ciclohexil}-prop-2-inil éster	N-Metil-propil-amina
34.10	trans-4-Cloro-N-(4-[3-[etil-(2-hidroxietil)-amino]-prop-1-inil]-ciclohexil)-N-metil-benzamida	377 , 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 3-{4-[(4-clorobenzoil)-metil-amino]-ciclohexil}-prop-2-inil éster	Etil-(2-hidroxietil)-amina
34.11	trans-3-(4-Clorofenil)-1-metil-1-(4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil)-urea	376 , 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 3-{4-[3-(4-clorofenil)-1-metil-ureido]-ciclohexil}-prop-2-inil éster	N-Metil-propil-amina
34.12	trans-3-(4-Clorofenil)-1-(4-[3-[etil-(2-hidroxietil)-amino]-prop-1-inil]-ciclohexil)-1-metil-urea	392 , 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 3-{4-[3-(4-clorofenil)-1-metil-ureido]-ciclohexil}-prop-2-inil éster	Etil-(2-hidroxietil)-amina

34.13	trans-4-Cloro-N-metil-N-[4-(3-piperidin-1-il-prop-1-inil)-ciclohexil]-bencenosulfonamida	409 , 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[(4-clorobencenosulfonil)-metil-amino]-ciclohexil)-prop-2-inil éster	Piperidina
34.14	trans-4-Cloro-N-metil-N-(4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil)-bencenosulfonamida	397 , 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[(4-clorobencenosulfonil)-metil-amino]-ciclohexil)-prop-2-inil éster	N-Metil-propil-amina
34.15	trans-4-Cloro-N-[4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida	369 , 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[(4-clorobencenosulfonil)-metil-amino]-ciclohexil)-prop-2-inil éster	Dimetil-amina, 33% en EtOH 5.6M

Ejemplo 35

Una disolución de 44,3 mg (0,1 mmol) de trans-N-[4-(Metil-(4-[3-(metil-propil-amino)prop-1-inil]-ciclohexil)-sulfamoyl)-fenil]-acetamida en 5 ml de MeOH se trató con 0,37 ml (2 mmol) de metilato sódico (5,4 M en MeOH) y se calentó a 70°C durante 30 h. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado/Et₂O (3x). La

fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna flash sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3) proporcionó 31 mg (82%) de trans-4-Amino-N-metil-N-(4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil)-bencenosulfonamida pura, MS: 378 (MH^+).

Ejemplo 36

36.1

10 Una suspensión de 3,4 g (12,72 mmol) de ácido trans-[4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster en 125 ml de etanol y 810 mg de $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ se hidrogenó (1 atm) durante 7 h. La reacción se filtró (Celite) y se evaporó para dar 3,5 g (cuantitativo) de ácido trans-[4-(3-
15 hidroxi-propil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster, MS: 271 (MH).

36.2

De forma análoga al ejemplo 26.7, 32.1 y 32.2, ácido trans-[4-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-
20 butil éster y 4-clorofenilcloroformiato proporcionaron ácido trans-metanosulfónico 3-{4-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-ciclohexil}-propil éster, MS: 404 (MH^+ , 1Cl).

36.3

De forma análoga al ejemplo 26.7, 32.1 y 32.2, ácido trans-
25 [4-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster y 4-trifluorometilfenilcloroformiato proporcionaron ácido trans-metanosulfónico 3-{4-[metil-(4-trifluorometil-fenoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-propil

éster, MS: 438 (MH⁺).

36.4

De forma análoga al ejemplo 26.7, 32.1 y 32.2, ácido trans-
[4-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-metilcarbámico terc-butil
5 éster y p-tolil cloroformiato proporcionaron ácido trans-
metanosulfónico 3-[4-(metil-p-toliloxicarbonil-amino)-
ciclohexil]-propil éster, MS: 384 (MH⁺).

Ejemplo 37

Una disolución de 293 mg (corresponde a 0,5 mmol) de ácido
10 trans-metanosulfónico 3-{4[metil-(4-trifluorometil-fenoxi-
carbonil)-amino]-ciclohexil}-propil éster en 2,5 ml de DMA
se enfrió a 0°C, se trató con 0,195 ml (2 mmol) de Etil-(2-
hidroxi-etil)-amina y se agitó durante una noche a TA. Se
añadieron una cantidad catalítica de NaI y 0,195 ml (2
15 mmol) de Etil-(2-hidroxi-etil)-amina y después de 9 h, 0,88
ml (1 mmol) de Etil-(2-hidroxietil)-amina. Después de 16 h,
el disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con NaHCO₃
acuoso saturado/Et₂O(3x). La fase orgánica se secó con
Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación por cromato-
20 grafía de columna flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH
9:1) proporcionó 48 mg (22%) de ácido trans-(4-{3-[etil-(2-
hidroxi-etil)-amino]-propil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-
trifluorometil-fenil éster puro, MS: 431 (MH⁺). Los siguien-
tes compuestos se prepararon de forma análoga:

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Mesilato	Amina secunda- ria
--------------	-----------	-----------------------	----------	--------------------------

37.1	Ácido trans-(4-(3-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil)-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-feniléster	447	Ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[metil-(4-trifluorometil-fenoxicarbonil)-amino]-ciclohexil)-propil éster	Dieta-nol-amina
37.2	Ácido trans-[4-(3-dimetilamino-propil)-ciclohexil]-metil-1Clcarbámico 4-cloro-fenil éster	353 , 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-ciclohexil)-propil éster	Dimetil-amina, 33% en EtOH 5.6M
37.3	Ácido trans-metil-(4-[3-(metil-propil-amino)-propil]-ciclohexil)-carbámico 4-cloro-fenil éster	381 , 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 3-(4-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-ciclohexil)-propil éster	N-Metil-propil-amina

37.4	Ácido trans-metil-(4-[3-(metil-propil-amino)-propil]-ciclohexil)-carbámico p-tolil éster	361	Ácido trans-metanosulfónico 3-[4-(metil-p-toliloxycarbonil-amino)-ciclohexil]-propil éster	N-Metil-propil-amina
------	--	-----	--	----------------------

Ejemplo 38

38.1

Una suspensión de 4,5 g (16,8 mmol) de ácido trans-[4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-ciclohexil] metil-carbámico terc-butil éster en 180 ml de Et₂O se enfrió (0°C) y se trató lentamente con una disolución de 13,46 ml (47,1 mmol) de Red-Al (70% en tolueno). La disolución se agitó 2h a TA, se enfrió (0°C) y se trató nuevamente con 1,3 ml (4,7 mmol) de Red-Al (70% en tolueno). Después de 2h a TA, la reacción se enfrió (-50°C) y se hidrolizó con una suspensión de 3g de MgSO₄·7H₂O, 3g gel de sílice en 4 ml KHSO₄ acuoso 10%. Se retiró el baño refrigerante, se añadió THF, y la mezcla se filtró. Tras evaporación, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó, para dar 3,59 g (cuantitativo) de ácido trans-(1E)-[4-(3-hidroxi-propenil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster, MS: 270 (MH⁺).

38.2

Una disolución de 4,37 g (16,35 mmol) de ácido trans-(1E)-[4-(3-hidroxi-propenil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster en 120 ml de CH₂Cl₂ se trató a 0°C con 1,4 ml (17,98 mmol) de cloruro de metansulfonilo, 1,97 ml (24,52

mmol) de piridina y 2 g (16,35 mmol) de DMAP. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, se añadió agua (5 ml) y la reacción se agitó durante 5 min. Después de extracción con KHSO₄ acuoso 10%/Et₂O (3x), las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2x), NaCl acuoso 10%, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar 3,51 g (75%) de ácido trans-(1E)-[4-(3-cloro-propenil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster, pf: 42,5-43,9°C; MS: 387 (MH⁺, 1Cl).

10 38.3

De forma análoga al ejemplo 32.1 y 32.2, ácido trans-(1E)-[4-(3-cloro-propenil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster y 4-clorofenilcloroformiato proporcionaron ácido trans-(1E)-[4-(3-cloro-propenil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 342 (MH⁺, 2Cl).

38.4

De forma análoga al ejemplo 32.1 y 32.2, ácido trans-(1E)-[4-(3-cloro-propenil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster y 4-trifluorometilfenilcloroformiato proporcionaron ácido trans-(1E)-[4-(3-cloro-propenil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometilfenil éster, MS: 376 (MH⁺, 1Cl).

38.5

De forma análoga al ejemplo 32.1 y 32.2, ácido trans-(1E)-[4-(3-cloro-propenil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster y cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo proporcionaron trans-(1E)-N-[4-(3-Cloro-propenil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

MS: 360 (M-Cl).

Ejemplo 39

Una disolución de 80 mg (0,23 mmol) de ácido trans-(1E)-[4-(3-cloro-propenil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster en 4,3 ml de metanol se trató con 0,24 ml (2,34 mmol) de N-metilpropilamina y se agitó durante una noche a TA. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado/Et₂O (3x). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) proporcionó 46 mg (52%) de ácido trans(1E)-metil-(4-[3-(metil-propil-amino)-propenil]-ciclohexil)-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 379 (MH⁺, 1Cl).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los correspondientes cloruros y aminas secundarias (En el caso de que la reacción no hubiera finalizado después de 16 h, la reacción se calentó durante 2h a reflujo.):

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Cloruros	Amina secunda- ria
39.1	Ácido trans-(1E)-(4-(3-[etil-(2-metoxi- etil)-amino]- propenil)- ciclohexil)-metil- carbámico 4-cloro- fenil éster	409 , 1Cl	Ácido trans-(1E)- [4-(3-cloro-pro- penil)- ciclohexil]- metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	N-(2- Metoxi- etil)- etil- amina

~~333~~
332

39.2	Ácido trans-(1E)-(4-{3-[etil-(2-hidroxietil)-amino]-propenil)-ciclohexil)-metilcarbámico 4-clorofenil éster	395 , 1Cl	Ácido trans-(1E)-[4-(3-cloropropenil)-ciclohexil)-metilcarbámico 4-clorofenil éster	Etil-(2-hidroxietil)-amina
39.3	Ácido trans-(1E)-metil-{4-[3-(metilpropil-amino)-propenil)-ciclohexil)-carbámico 4-trifluorometilfenil éster	413	Ácido trans-(1E)-[4-(3-cloropropenil)-ciclohexil)-metilcarbámico 4-trifluorometilfenil éster	N-Metilpropilamina
39.4	trans-(1E)-N-Metil-N-{4-[3-(metilpropil-amino)-propenil)-ciclohexil)-4-trifluorometilbencenosulfonamida	433	trans-(1E)-N-[4-(3-cloropropenil)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida	N-Metilpropilamina

39.5	trans-(1E)-N-[4-(3-Dimetilamino-propenil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	405	trans-(1E)-N-[4-(3-Cloro-propenil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Dimetil-amina, 33% en EtOH 5.6M
39.6	trans-(1E)-N-[4-(3-(Alil-metil-amino)-propenil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	431	trans-(1E)-N-[4-(3-Cloro-propenil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	N-Alilmetil-amina
39.7	Trans-(1E)-N-(4-(3-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propenil)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida.	405	trans-(1E)-N-[4-(3-Cloro-propenil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Etil-(2-hidroxi-etil)-amina

39.8	Ácido trans-(1E)-[4-(3-dimetilamino-propenil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster	385	Ácido trans-(1E)-[4-(3-cloro-propenil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster	Dimetil-amina, 33% en EtOH 5.6M
39.9	Ácido trans-(1E)-[4-(3-dimetilamino-propenil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	351 , 1Cl	Ácido trans-(1E)-[4-(3-cloro-propenil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Dimetil-amina, 33% en EtOH 5.6M
39.10	Ácido trans-(1E)-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propenil)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster	391 , 1Cl	Ácido trans-(1E)-[4-(3-cloro-propenil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	Piperi-dina

Ejemplo 40

40.1

Una disolución de 10,0 g (25,2 mmol) de ácido trans-[4-(2,2-dibromo-vinil)-ciclohexil]-metilcarbámico terc-butyl éster en 400 ml de THF se trató a -78°C con 33,0 ml (68,3 mmol) de BuLi (aprox. 1,6 M en hexano) y se agitó durante 2h. A continuación se añadieron 27,8 ml (230,4 mmol) de

DMPU y 10 min después se añadieron gota a gota 19,0 ml (125,9 mmol) de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano disuelto en 20 ml, a lo largo de 20 min. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche (aprox. 16 h).
5 Se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla se extrajo con éter (3x). La fase orgánica se lavó con H_2O (2x), NaCl acuoso 10%, y se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para dar, después de cromatografía de columna flash sobre gel de sílice (Hexano/ EtOAc 19:1 a 3:1), 3,5 g
10 (38%) de ácido trans-metil-{4-[4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-but-1-inil]-ciclohexil}-carbámico terc-butil éster, MS: 366 (MH^+).

40.2

Una disolución de 3,45 g (9,44 mmol) de ácido trans-metil-{4-[4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-but-1-inil]-ciclohexil}-carbámico terc-butil éster y 0,7 g (2,83mmol) de toluen-4-sulfonato de piridinio en 25 ml de MeOH se agitó a 55°C durante 1,5 h. La reacción se particionó entre disolución acuosa 10% de KHSO_4 /éter (3x). Las fases orgánicas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado, 10% NaCl , se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar 2,85 g (cuantitativo) de ácido trans-[4-(4-hidroxi-but-1-inil)-ciclohexil]-metilcarbámico terc-butil éster, MS: 281 (M).

40.3

25 Una disolución de 2,66 g (9,44 mmol) de ácido trans-[4-(4-hidroxi-but-1-inil)-ciclohexil]-metilcarbámico terc-butil éster en 75 ml de CH_2Cl_2 se trató a 0°C con 0,81 ml (10,38 mmol) de cloruro de metansulfonilo, 1,14 ml (14,16 mmol) de

piridina y 1,15 g (9,44 mmol) de DMAP. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, se añadió agua (19 ml) y la reacción se agitó durante 5 min. Después de extracción con KHSO₄ acuoso 10%/Et₂O (3x) las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2x), NaCl acuoso 10% , se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar 3,57 g (cuantitativo) de ácido trans-metanosulfónico 4-[4-(terc-butoxicarbonilmetil-amino)-ciclohexil]-but-3-inil éster, MS: 360 (MH⁺).

40.4

10 De forma análoga al ejemplo 32.1, ácido trans-metanosulfónico 4-[4-(terc-butoxicarbonilmetil-amino)-ciclohexil]-but-3-inil éster con TFA se convirtió a ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-but-3-inil éster trifluoroacetato, MS: 260 (MH⁺).

15 40.5

De forma análoga al ejemplo 32.2, trifluoroacetato de ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-but-3-inil éster y 4-clorofenilcloroformiato se convirtieron a ácido trans-metanosulfónico 4-{4-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-ciclohexil}-but-3-inil éster, MS: 414 (MH⁺, 1Cl).

40.6

De forma análoga al ejemplo 32.2, trifluoroacetato de ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-but-3-inil éster y 4-trifluorometilfenilcloroformiato se convirtieron a ácido trans-metanosulfónico 4-{4-[metil-(4-trifluorometilfenoxicarbonil)-amino]-ciclohexil}-but-3-inil éster, que se utilizó directamente en la siguiente reac-

ción.

40.7

De forma análoga al ejemplo 32.2, trifluoroacetato de ácido trans-metanosulfónico 4-(4-metilamino-ciclohexil)-but-3-inil éster y cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo se convirtieron a ácido trans-metanosulfónico 4-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexil}-but-3-inil éster, MS: 468 (MH⁺).

Ejemplo 41

Una disolución de 400 mg (corresponde a 0,69 mmol) de ácido trans-metanosulfónico 4-{4-[(4-cloro-fenoxycarbonil)-metil-amino]-ciclohexil}-but-3-inil éster crudo en 4 ml de metanol se trató con 1,23 ml (6,88 mmol) de dimetilamina (33% en EtOH, 5,6M) y se agitó durante una noche a TA. La reacción se calentó a 70°C durante 2 h, se enfrió, se evaporó y el residuo se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado/Et₂O (3x). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 99:1 a 9:1) proporcionó 84 mg (34%) de ácido trans-[4-(4-dimetilamino-but-1-inil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster, MS: 363 (MH⁺, 1Cl).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los correspondientes mesilatos y aminas secundarias (En el caso de que la reacción no hubiera finalizado después de 16 h, se añadió más amina (10 eq) y una cantidad catalítica de NaI. La reacción se calentó a reflujo hasta completarse la reacción. En algunos casos se utilizó DMA como disolvente

en lugar de MeOH.):

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Mesilato	Amina secunda- ria
41.1	Ácido trans-(4-[4-(alil-metil-amino)-but-1-inil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	389 , 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 4-{4-[(4-cloro-fenoxycarbonil)-metil-amino]-ciclohexil}-but-3-inil éster	N-Alilme-til-amina
41.2	Ácido trans-metil-{4-[4-(metil-propil-amino)-but-1-inil]-ciclohexil}-carbámico 4-cloro-fenil éster	391 , 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 4-{4-[(4-cloro-fenoxycarbonil)-metil-amino]-ciclohexil}-but-3-inil éster	N-Metil-propil-amina
41.3	Ácido trans-(4-(4-[etil-(2-hidroxietil)-amino]-but-1-inil)-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	407 , 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 4-{4-[(4-cloro-fenoxycarbonil)-metil-amino]-ciclohexil}-but-3-inil éster	Etil-(2-hidroxietil)-amina

41.4	Ácido trans-(4-{4-[etil-(2-hidroxietil)-amino]-but-1-inil}-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster	441	Ácido trans-metanosulfónico 4-{4-[metil-(4-trifluorometil-fenoxycarbonil)-amino]-ciclohexil}-but-3-inil éster	Etil-(2-hidroxietil)-amina
41.5	Ácido trans-(4-[4-(alil-metil-amino)-but-1-inil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster	423	Ácido trans-metanosulfónico 4-{4-[metil-(4-trifluorometil-fenoxycarbonil)-amino]-ciclohexil}-but-3-inil éster	N-Alilmetil-amina
41.6	Ácido trans-[4-(4-dimetilamino-but-1-inil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster	397	Ácido trans-metanosulfónico 4-{4-[metil-(4-trifluorometil-fenoxycarbonil)-amino]-ciclohexil}-but-3-inil éster	Dimetil-amina, 33% en EtOH 5.6M

41.7	Ácido trans-metil- {4-[4-(metil-propil- amino)-but-1-inil]- ciclohexil}- carbámico 4- trifluorometil-fenil éster	425	Ácido trans- metanosulfónico 4-(4-[metil-(4- trifluorometil- fenoxycarbonil)- amino]- ciclohexil)-but- 3-inil éster	N-Metil- propil- amina
41.8	trans-N-(4-(4-[Etil- (2-hidroxi-etil)- amino]-but-1-inil)- ciclohexil)-N-metil- 4-trifluorometil- bencenosulfonamida	461	Ácido trans- metanosulfónico 4-(4-[metil-(4- trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]- ciclohexil)-but- 3-inil éster	Etil-(2- hidroxi- etil)- amina
41.9.	trans-N-Metil-N-(4- [4-(metil-propil- amino)-but-1-inil]- ciclohexil)-4- trifluorometil- bencenosulfonamida	445	Ácido trans- metanosulfónico 4-(4-[metil-(4- trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]- ciclohexil)-but- 3-inil éster	N-Metil- propil- amina

41.10	trans-N-[4-(4-Dimetilamino-but-1-inil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	417	Ácido trans-metanosulfónico 4-(4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexil)-but-3-inil éster	Dimetil-amina, 33% en EtOH 5.6M
-------	--	-----	--	---------------------------------

Ejemplo 42

42.1

De forma análoga al ejemplo 40.1, ácido trans-[4-(2,2-dibromo-vinil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster y 1-cloro-3-yodopropano se convirtieron a ácido trans-[4-(5-cloropent-1-inil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster, que se utilizó sin purificación directamente para el siguiente paso.

42.2

De forma análoga al ejemplo 32.1, ácido trans-[4-(5-cloropent-1-inil)-ciclohexil]-metilcarbámico terc-butil éster se convirtió a trifluoroacetato de trans-[4-(5-cloro-pent-1-inil)ciclohexil]-metil-amonio. El compuesto se purificó disolviendo la sal en agua, y lavándola con Et₂O (3x). La fase acuosa se ajustó a pH 8 (con NaHCO₃ acuoso saturado) y se extrajo con EtOAc (3x) para dar trans-[4-(5-Cloro-pent-1-inil)-ciclohexil]-metil-amina, MS: 314 (MH⁺, 1Cl).

42.3

De forma análoga al ejemplo 32.2, trans-[4-(5-Cloro-pent-1-inil)-ciclohexil]-metil-amina y cloruro de 4-

(trifluorometil)bencenosulfonilo se convirtieron a trans-N-[4-(5-Cloropent-1-inil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 356 (M-[SO₂+H]).

42.4

- 5 Una disolución de 250 mg (0,59 mmol) de trans-N-[4-(5-Cloro-pent-1-inil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en 10ml de butan-2-ona se trató con 136 mg .de NaI (0,91 mmol) y se calentó a 80°C durante 48h. La evaporación proporcionó 330 mg de trans-N-[4-(5-yodo-pent-
- 10 1-inil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida cruda que se utilizó directamente para el siguiente paso, MS: 514 (MH⁺).

Ejemplo 43

43.1

- 15 De forma análoga al ejemplo 40.1, ácido trans-[4-(2,2-dibromo-vinil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster y 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-pirano proporcionaron ácido trans-metil-{4-[5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-1-
- 20 inil]-ciclohexil)-carbámico terc-butyl éster, MS: 378 (M-H).

43.2

- De forma análoga al ejemplo 40.2, ácido trans-metil-{4-[5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-1-inil]-ciclohexil}-carbámico terc-butyl éster proporcionó ácido trans-[4-(5-
- 25 hidroxí-pent-1-inil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butyl éster, MS: 296 (MH⁺).

43.3

- De forma análoga al ejemplo 40.3, ácido trans-[4-(5-

hidroxi-pent-1-inil)-ciclohexil]-metilcarbámico terc-butyl éster proporcionó ácido trans-metanosulfónico 5-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclohexil]-pent-4-inil éster, MS: 373 (M).

5 43.4

De forma análoga al ejemplo 32.1, ácido trans-metanosulfónico 5-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclohexil]-pent-4-inil éster proporcionó trifluoroacetato de ácido trans-metanosulfónico 5-(4-metilamino-ciclohexil)-pent-4-inil éster, MS: 274 (MH⁺).

43.5

De forma análoga al ejemplo 32.2, trifluoroacetato de ácido trans-metanosulfónico 5-(4-metilamino-ciclohexil)-pent-4-inil éster y 4-clorofenilcloroformiato proporcionaron ácido trans-metanosulfónico 5-{4-[(4-cloro-fenoxycarbonil)-metil-amino]-ciclohexil}-pent-4-inil éster, MS: 428 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 44

320 mg (corresponde a 0,59 mmol) de trans-N-[4-(5-yodopent-1-inil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida cruda en 6 ml de MeOH se trató con 0,6 ml (5,93 mmol) de N-metilpropilamina. La reacción se agitó durante una noche a 65°C y se particionó entre NaOH acuoso 1N/Et₂O (3x). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂, a continuación CH₂Cl₂/MeOH 95:5 a 9: 1) proporcionó 128 mg (47% sobre dos pasos) de trans-N-Metil-N-{4-[5-(metil-propil-amino)-pent-1-inil]-ciclohexil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 459

(MH⁺). Los siguientes compuestos pueden obtenerse de forma análoga:

Ejem- plo	Compuesto	MS MH ⁺	Yoduro o Mesilato	Amina secunda- ria
44.1	trans-N-(4-(5-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pent-1-inil)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	475	trans-N-[4-(5-yodo-pent-1-inil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Etil-(2-hidroxi-etil)-amina
44.2	Ácido trans-(4-{etil-(2-hidroxi-etil)-amino}-pent-1-inil)-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	421 , 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 5-{4-[(4-clorofenoxicarbonil)-metil-amino]-ciclohexil)-pent-4-inil éster	Etil-(2-hidroxi-etil)-amina
44.3	Ácido trans-metil-(4-[5-(metil-propil-amino)-pent-1-inil]-ciclohexil)-carbámico 4-cloro-fenil éster	405 , 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 5-{4-[(4-clorofenoxicarbonil)-metil-amino]-ciclohexil)-pent-4-inil éster	N-Metil-propil-amina

44.4	Ácido trans-[4-(5-dimetilamino-pent-1-enil)-ciclohexil]-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster	377 , 1Cl	Ácido trans-metanosulfónico 5-[4-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-ciclohexil]-pent-4-enil éster	Dimetil-amina, 33% en EtOH 5.6M
------	---	-----------------	---	---------------------------------------

Ejemplo 45

45.1

De forma análoga al ejemplo 26.3, ácido trans-[4-(metoximetil-carbamoyl)-ciclohexil]-carbámico terc-butyl éster
5 proporcionó ácido trans-(4-formil-ciclohexil)-carbámico terc-butyl éster, que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

45.2

Una disolución de 14,4 g (63,34 mmol) de ácido trans-(4-formil-ciclohexil)-carbámico terc-butyl éster en 180 ml de
10 2-metil-2-butanol se trató con 36,5 g (76,32 mmol) de bromuro de (4-bromobutil)trifenilfosfonio y 82,8 g (254,2 mmol) de carbonato de cesio y se calentó a 65°C durante 7 h. La reacción se enfrió (TA), se diluyó con hexano/EtOAc
15 (9:1, 500 ml) y se filtró. La purificación por cromatografía de columna flash sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 9:1) proporcionó 16,1 g (73 %) de ácido trans-(1E/Z)-[4-(5-bromo-pent-1-enil)-ciclohexil]-carbámico terc-butyl éster, MS: 289 (M-buteno, 1Br).

20 45.3

Una disolución de 14,0 g (40,4 mmol) de ácido trans-(1E/Z)-

[4-(5-bromo-pent-1-enil)-ciclohexil]-carbámico terc-butyl éster en 140 ml de EtOH se trató con 7 ml de AcOH y 1,4 g de Pt/C 5 % y se hidrogenó con H₂ (1 atm) durante 1,5 h. La reacción se filtró y se evaporó (1x tolueno). El residuo se
5 disolvió a TA en MeOH (105 ml) y se trató con 15,5 ml de agua. Después de enfriar (0°C) y filtración, se obtuvieron 7,43 g (53%) de ácido trans-[4-(5-Bromo-pentil)ciclohexil]-carbámico terc-butyl éster, MS: 291 (M-butenos, 1Br).

45.4

10 Una disolución de 4,4 g (12,63 mmol) de ácido trans-[4-(5-bromo-pentil)-ciclohexil]-carbámico terc-butyl éster en 9 ml de MeOH se añadió a 0°C a 40 ml de una disolución de HBr en MeOH (preparada añadiendo gota a gota a 0°C, 4,7 ml (63,07 mmol) de bromuro de acetilo a 35 ml MeOH). La sus-
15 pensión se agitó durante 16 h a TA, se diluyó con tolueno y se evaporó (2x). El residuo se resuspendió en EtOAc (40 ml) se enfrió (-10 a -15°C) y se filtró para dar 4,05 g (97%) de trans-4-(5-Bromo-pentil)-ciclohexilamina en forma de sal hidrobromuro, MS: 248 (MH⁺, 1Br).

20 45.5

Una disolución de 1,0 g (3,04 mmol) de bromuro de trans-4-(5-Bromo-pentil)-ciclohexilamonio en 12 ml de CH₂Cl₂ se enfrió primero a 0°C, se trató con 0,8 g (3,27 mmol) de cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo y a continua-
25 ción con 1,2 ml (7,01 mmol; 2,3 equivalentes) de base de Hünig (a lo largo de 30 min). Después de un total de 1,5 h a 0°C, la mezcla se disolvió en KHSO₄ acuoso 10%/TBME (3x). Las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y

NaCl acuoso 10%, se secó sobre NaSO₄ y se evaporó para dar 1,38 g del producto crudo que se cristalizó de (CH₂Cl₂/hexano) para dar 1,26 g (91%) de trans-N-[4-(5-Bromo-pentil)-ciclohexil]-4-trifluorometil-

5 bencenosulfonamida pura, MS: 454 (M-H⁻, 1Br).

Ejemplo 46

46.1

Una disolución de 2,4 mg (5,26 mmol) de trans-N-[4-(5-Bromo-pentil)-ciclohexil]-4-trifluorometil-
10 bencenosulfonamida en 36 ml de EtOH se trató con 2,1 ml (21,53 mmol) de etil-(2-hidroxi-etil)-amina, 1,8 g (21,43 mmol) de NaHCO₃ y se agitó durante una noche a 90°C. La reacción se enfrió, se filtró, se evaporó y el residuo se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado /EtOAc (3x). Las fases
15 orgánicas se lavaron con NaCl acuoso 10%, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna flash sobre gel de sílice (EtOAc/EtOH/NH₃ 25% 98:2:1) proporcionó 1,96 g (80 %) de trans-N-(4-(5-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil)-ciclohexil)-4-
20 trifluorometil-bencenosulfonamida, MS: 463 (M-H⁻).

46.2

De forma análoga al ejemplo 46.1, trans-N-[4-(5-Bromo-pentil)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y etanolamina proporcionaron trans-N-(4-[5-(2-Hidroxi-etilamino)pentil]-ciclohexil)-4-trifluorometil-
25 bencenosulfonamida, MS: 437 (MH⁺).

46.3

De forma análoga al ejemplo 46.1 pero sin NaHCO₃ y a 60°C

durante 19 h, trans-N-[4-(5-Bromo-pentil)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y 18 equivalentes de etilamina (70% en agua) proporcionaron trans-N-[4-(5-Etilamino-pentil)-ciclohexil]-4-trifluorometil-

5 bencenosulfonamida, MS: 421 (MH⁺).

Ejemplo 47

47.1

Una disolución bien agitada de 100 g (774 mmol) de cis-4-Metilamino-ciclohexanol [Schut, Robert N. Analgesic 3-(methylamino)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole from 4-(methylamino)cyclohexanone. Fr. (1968), 3 pp. FR 1515629 10 19680301] en 775 ml de EtOAc se trató con 1,55 l de NaHCO₃ acuoso 1M y con 110 ml (774 mmol) de bencil cloroformiato (30 min, Tmax 30°C). Se separaron las fases después de 2h a 15 TA. La fase acuosa se extrajo (EtOAc), las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 2:1) proporcionó 139 g (68%) de ácido cis-(4-hidroxi-ciclohexil)-metil-carbámico bencil éster, MS: 263 20 (M).

47.2

Una disolución de 2,63 g (10 mmol) de ácido cis-(4-hidroxi-ciclohexil)-metil-carbámico bencil éster en 16 ml de CH₂Cl₂ se trató con una disolución de 0,24 g (2 mmol) de KBr y 25 0,28 g (3,33 mmol) de NaHCO₃ en 5 ml de agua. La suspensión se enfrió (0-5°C) y se añadieron a lo largo de 20 min 8 mg (0,05 mmol) de TEMPO y a continuación 5,7 ml (12,5 mmol) de NaOCl (13%, 2,18 M en agua). Después de 1h a esta tempera-

tura, se añadieron nuevamente 8 mg (0,05 mmol) de TEMPO y a continuación 2,85 ml (6,25 mmol) de NaOCl (13%, 2,18 M en agua). Después de 1 h, se añadieron 5 ml de disolución 1M de tiosulfato sódico. La fase acuosa se extrajo con 5 CH₂Cl₂(2x), la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar 2,57 g (99%) de ácido metil-(4-oxo-ciclohexil)-carbámico bencil éster, MS: 261 (M)

47.3

Una suspensión de 749,88 g (2187,5 mmol) de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio en 2,5 l de THF se enfrió a -10°C y se desprotonó con 245,5 g (2187,5 mmol) de t-butoxido potásico. La disolución de color rojo oscuro se agitó a 0-5°C durante 0,5 h, se enfrió a -20°C y se añadieron 457,32 g (261,33 mmol) de ácido metil-(4-oxo-ciclohexil)-carbámico bencil éster en 1,25 l de THF a lo largo de un periodo de 1,25 h. Después de 1,3 h a TA, la reacción se trató con 1,75 l de NaHCO₃ acuoso 1M y se agitó durante 45 min. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con TBME (700 ml), la fase orgánica se secó 20 (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se resuspendió en hexano (5 l), se enfrió (0°C), se filtró y se evaporó para dar 495,2 g (98 %) de ácido (4-metoximetilen-ciclohexil)-metilcarbámico bencil éster, MS: 289 (M).

47.4

25 Una disolución de 495 g (1710,6 mmol) de ácido (4-metoximetilen-ciclohexil)-metil-carbámico bencil éster en 1,7 l de THF se trató con 3,42 l de HCl acuoso 1N a TA y se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió a TA y

se extrajo con TBME (1,7 y 0,9 l). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso 1M, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para dar 457,4 (97 %) de ácido (4-formil-ciclohexil)-metil-carbámico bencil éster crudo (trans:cis aprox. 70:30).

Una disolución de 133,2 g (483,7 mmol) de ácido (4-formil-ciclohexil)-metil-carbámico bencil éster crudo en 330ml de MeOH se trató con 24ml de NaOH 1M y se agitó a TA durante 0,5h. Se añadieron a continuación 1,40ml (24,2mmol) de ácido acético y la mezcla se evaporó para dar 144,2g de ácido (4-formil-ciclohexil)-metil-carbámico bencil éster crudo en forma de aceite (trans:cis aprox. 92:8). Una disolución de 144,2 g ácido (4-formil-ciclohexil)metil-carbámico bencil éster crudo en 670ml de TBME se añadió a una disolución de 184,0 g (968 mmol) de piro sulfito disódico en 670 ml de agua a TA. La reacción se agitó a TA durante 16h, se filtró y se lavó (200ml TBME) para dar 147,2 g de la sal sódica del ácido [4-(benciloxicarbonilmetil-amino)-ciclohexil]-hidroxi-metanosulfónico. Este compuesto se resuspendió en 250ml de TBME y 780ml de Na_2CO_3 acuoso 1M y se agitó a TA durante 0,25 h. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con TBME (250ml), la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para dar 98,9 g (72% sobre los dos pasos) de ácido trans-(4-formil-ciclohexil)-metil-carbámico bencil éster (trans:cis 99,3:0,7), MS: 275 (M).

47.5

Una disolución de 126,5 g (459,4 mmol) de ácido trans-(4-formil-ciclohexil)-metil-carbámico bencil éster en 1,27 l

de 2-metil-2-butanol se trató con 263,6 g (551,3 mmol) de bromuro de (4-bromobutil)trifenilfosfonio y 254 g (1838 mmol) de K_2CO_3 y se calentó a reflujo durante 3,5 h. La reacción se enfrió (TA), se filtró y se evaporó. El residuo se resuspendió en hexano (1,8 l, primero a TA y a continuación a 0°C) y se filtró. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 4:1) proporcionó 149,9 g (83%) de ácido trans(1E/Z)-[4-(5-bromo-pent-1-enil)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster, MS: 293 (M, 1Br).

47.6

Una disolución de 38,61 g (97,9 mmol) de ácido trans-(1E/Z)-[4-(5-bromo-pent-1-enil)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster en 500 ml de tolueno se trató con 4,5 g Pt/C 5% y se hidrogenó con H_2 (1 atm) durante 3 días. La reacción se filtró y se evaporó para dar 36,06 g (93 %) de ácido trans-[4-(5-bromo-pentil)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster, MS: 396 (MH^+ , 1Br).

47.7

22,55 g (56,89 mmol) de ácido trans-[4-(5-bromo-pentil)-ciclohexil]-metil-carbámico bencil éster se disolvieron a TA en 100 ml de HBr (33% en ácido acético). Después de 20 min, la reacción se evaporó, se resuspendió en tolueno (2x) y se evaporó nuevamente. La suspensión se diluyó en hexano y se filtró para dar 17,49 g (90%) de hidrobromuro de trans-[4-(5-bromo-pentil)ciclohexil]-metil-amina, MS: 262 (MH^+ , 1Br).

47.8

De forma análoga a 32.2, hidrobromuro de trans-[4-(5-Bromopentil)-ciclohexil]-metil-amina y 4-trifluorometilfenilcloroformiato se convirtieron a ácido trans-[4-(5-Bromopentil)ciclohexil]-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster, MS: 450 (MH⁺, 1Br).

47.9

De forma análoga a 32.2, hidrobromuro de trans-[4-(5-Bromopentil)-ciclohexil]-metil-amina y cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo se convirtieron a trans-N-[4-(5-Bromopentil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida, MS: 470 (MH⁺, 1Br).

47.10

De forma análoga a los ejemplos 47.5-7, 47.9 y 46.1, a partir de ácido trans/cis-(4-formil-ciclohexil)metil-carbámico bencil éster se preparó trans-N-(4-{5-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida y cis-N(4-{5-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida RO-72-5688/000, MS: 479 (MH⁺), que pudieron separarse utilizando HPLC (ChiralpakAD, 20um 5x50cm von Daicel Chem. Industrie Ltd, eluyente: 8,0 l n-heptano/ 2,0 l etanol y 0,1% CF₃COOH).

Ejemplo 48

A 500 mg (10,5 mmol) de trans-N-(4-{5-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida en 6 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 0,2 ml (1,6 mmol) de DAST a -78°C. Después de 3,5 h a esta tempe-

ratura se añadieron 0,2 ml más (1,6 mmol) de DAST y la mezcla se dejó calentar lentamente a TA a lo largo de una noche. La disolución se añadió a una disolución acuosa de Na_2CO_3 enfriada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La cromatografía de columna, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2, rindió 125,4 mg (25%) de trans-N-(4-(5-[Etil-(2-fluoro-etil)-amino]-pentil)-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de aceite marrón, MS: 481 (MH^+).

10 **Ejemplo 49**

49.1

A 350 mg (1 mmol) de trans-4-Bromo-N-(4-hidroxiciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida en 6 ml de tolueno se añadió 344 mg (2,0 mmol) de hidrocloruro de 2-dietilaminoetilcloruro y una cantidad catalítica de BU_4NHSO_4 , seguido de 4ml de NaOH 50%. La mezcla se agitó a TA durante una noche, se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . La cromatografía de columna sobre gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1 rindió 380 mg (84%) de trans-4-Bromo-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida en forma de aceite amarillo claro, MS: 447 (MH^+ , 1Br).

49.2

De forma análoga al ejemplo 49.1, a partir de trans-4-Bromo-N-(4-hidroxiciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida y 1-(2-cloretil)-piperidina HCl se preparó trans-4-Bromo-N-metil-N-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-ciclohexil]-bencenosulfonamida en forma de aceite amarillo claro, MS:

459 (MH⁺, 1Br).

49.3

De forma análoga al ejemplo 49.1, a partir de trans-4-Bromo-N-(4-hidroxí-ciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida y
5 hidrocloreuro de 4-(2-Cloretil)morfolina se preparó trans 4-Bromo-N-metil-N-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-ciclohexil]-bencenosulfonamida en forma de aceite incoloro, MS: 461 (MH⁺, 1Br).

49.4

10 De forma análoga al ejemplo 49.1, a partir de trans-4-Bromo-N-(4-hidroxí-ciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida y hidrocloreuro de cloretilpirrolidina se preparó trans-4-Bromo-N-metil-N-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-ciclohexil]-bencenosulfonamida en forma de aceite incoloro, MS: 445
15 (MH⁺, 1Br).

49.5

De forma análoga al ejemplo 49.1, a partir de trans-4-Bromo-N-(4-hidroxí-ciclohexil)-N-metil-bencenosulfonamida y
hidrocloreuro de diisopropilaminoetilcloreuro se preparó
20 trans-4-Bromo-N-[4-(2-diisopropilamino-etoxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida en forma de aceite incoloro, MS: 475 (MH⁺, 1Br).

49.6

De forma análoga al ejemplo 49.1, a partir de trans-N-(4-
25 Hidroxí-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y hidrocloreuro de dietilaminoetilcloreuro se preparó trans-N-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de acei-

te amarillo claro, MS: 437 (MH^+).

49.7

De forma análoga al ejemplo 49.1, a partir de trans-N-(4-Hidroxi-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-benceno-

- 5 sulfonamida y hidrocloruro de 1-(2-cloroetil)piperidina- se preparó trans-N-Metil-N-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de aceite amarillo claro, MS: 449 (MH^+).

49.8

- 10 De forma análoga al ejemplo 49.1, a partir de trans-N-(4-Hidroxi-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-benceno-sulfonamida y hidrocloruro de diisopropilaminoetilcloruro se preparó trans-N-[4-(2-Diisopropilamino-etoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en
15 forma de aceite amarillo claro, MS: 465 (MH^+).

49.9

De forma análoga al ejemplo 49.1, a partir de trans-N-(4-Hidroxi-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-benceno-sulfonamida y hidrocloruro de cloroetilpirrolidina- se pre-
20 paró trans-N-Metil-N-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de aceite amarillo claro, MS: 435 (MH^+).

49.10

- De forma análoga al ejemplo 49.1, a partir de trans-N-(4-
25 Hidroxi-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-benceno-sulfonamida y hidrocloruro de 4-cloroetilmorfolina se preparó trans-N-Metil-N-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de

aceite incoloro, MS: 451 (MH⁺).

Ejemplo 50

50.1

1,71 g (10 mmol) de (1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-metil-
5 amina (p.e. Reductive amination: Avenell, Kim Y.; Boyfield, Izzy; Hadley, Michael S.; Johnson, Christopher N.; Nash, David J.; Riley, Graham J.; Stemp, Geoffrey; BMCLE8; Bio-org.Med.Chem.Lett.; EN; 9; 18; 1999; 2715 - 2720,) se agitaron con 20 ml (20 mmol) de HCl 1M durante 1h. Se añadieron a TA 2,12 g (20 mmol) de Na₂CO₃, seguidos de adición de 2,4 g (11,0 mmol) de di-terc-butildicarbonato en 20 ml de EtOAc. La disolución se agitó a TA durante 4h, se separaron las fases y la fase inorgánica se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se
10 concentró. La cristalización a partir de metilciclohexano proporcionó 0,95 g (42%) de ácido metil-(4-oxo-ciclohexil)-carbámico terc-butil éster.

50.2

5 g (21,99 mmol) de ácido metil-(4-oxo-ciclohexil)-carbámico terc-butil éster y 12,68 g (28,59 mmol) de bromuro de (4-carboxi-butyl)-trifenil-fosfonio se disolvieron en 50 ml de DMF. Se añadieron en pequeñas porciones 2,49 g (57,2 mmol, 55%) de NaH⁺ y la suspensión se diluyó por adición de 50 ml de DMF. La mezcla se agitó a TA durante una
25 noche, se añadieron 10 ml de AcOH y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en éter y agua, y la fase inorgánica se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron y el material crudo se pu-

rificó por cromatografía de columna con EtOAc/hexano para dar 5,86 g (83%) de ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclohexiliden]-pentanoico.

50.3

5 5,0 g (16,1 mmol) de ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclohexiliden]-pentanoico en 50 ml de metanol se hidrogenaron con 0,5 g 10% Pd/C en presencia de 0,94 ml (16,9 mmol, 1,05 eq) de metanolato sódico durante 1 h a TA. Después de filtración y evaporación del disolvente, el re-
10 siduo se disolvió en éter y se acidificó adicionando HCl 1M. La fase orgánica se extrajo con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar 5,3 g (cuant) de ácido trans-5-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclohexil]-pentanoico en forma de aceite amarillo claro, MS: (312 MH⁺).

15 50.4

A 1 g (3,19 mmol) de ácido trans-5-[4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclohexil]-pentanoico en 37 ml de CH₂Cl₂ se añadió 0,5 ml (4,8 mmol, 1,5 eq) de dietilamina y 0,53 ml (4,79 mmol, 1,5 eq) de NMM. La disolución se enfrió a 0°C y
20 se añadieron 795 mg (4,15 mmol, 1,3 eq) de EDCI y 98 mg (6,4 mmol) de HOBT. La mezcla se agitó a TA durante una noche, se particionó entre CH₂Cl₂ y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con KHSO₄ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La cromatografía de columna con EtOAc/hexano 1:1 proporcionó 1,05 g (86%) de ácido trans-[4-(4-dietilcarbamoil-butil)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butil éster en forma de líquido incoloro MS: 369 (MH⁺).

50.5

A 0,99 g (2,7 mmol) de ácido trans-[4-(4-Dietilcarbamoil-butyl)-ciclohexil]-metil-carbámico terc-butyl éster en 5 ml de dioxano se añadieron 7 ml de 4M HCl en dioxano a 0°C. La disolución se agitó a TA durante 2h, se diluyó con éter, y se aisló el sólido precipitado. Se aislaron 0,83 g (cuant.) de hidrocloreuro de ácido trans-5-(4-metilamino-ciclohexil)-pentanoico dietilamida en forma de sólido blanco, pf. 122°C, MS: 269 (MH⁺).

10 50.6

0,8 g (2,6 mmol) de hidrocloreuro de ácido trans-5-(4-metilamino-ciclohexil)-pentanoico dietilamida. en 20 ml de CH₂Cl₂ se trató con 1,1 ml (6,3 mmol, 2,4 eq) de base de Huenig, 706 mg (2,9 mmol, 1,1 eq) de cloruro de 4-(Trifluorometil)bencenosulfonilo en 10 ml de CH₂Cl₂ y 32 mg (0,26 mmol, 0,1 eq) de DMAP. La disolución se agitó a TA durante una noche. Se añadieron 1,1 ml (6,3 mmol) más de base de Huenig, 706 mg (2,9 mmol) de cloruro de 4-(Trifluorometil)bencenosulfonilo en 10 ml de CH₂Cl₂ y 32 mg (0,26 mmol) de DMAP y se continuó la agitación durante 3h. La mezcla se particionó entre CH₂Cl₂ y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con agua, 1M KHSO₄ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La cromatografía de columna con EtOAc/hexano 1:1 proporcionó 1,06 g (84%) de ácido trans-5-{4-[Metil-(4-trifluorometilbencenosulfonil)-amino]-ciclohexil}-pentanoico dietilamida en forma de aceite incoloro, MS: 477 (MH⁺).

50.7

A una disolución de 200 mg (0,4 mmol) de ácido trans-5-{4-[Metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexil}-pentanoico dietilamida en THF se añadió 98 mg
5 (4,2 mmol, 1 eq) de cloruro de zirconio(IV) a -10°C y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30min. Se añadieron a -10°C 0,8 ml 3M (25,2 mmol, 6eq) de bromuro de metilmagnesio en THF y la mezcla se dejó calentar lentamente a TA. Después de 2h la mezcla se añadió a una mezcla de 30%
10 NaOH y CH₂Cl₂. La fase inorgánica se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó utilizando resina de intercambio iónico (Varian, resina SCX) para dar 133 mg (65%) de trans-N-[4-(5-Dietilamino-5-metil-hexil)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en
15 forma de aceite incoloro, MS: 491 (MH⁺).

50.8

De forma análoga al ejemplo 50.4, a partir de ácido trans-5-{4-[Metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexil}-pentanoico dietilamida y bromuro de etilmagnesio se prepara trans-N-[4-[4-(1-Dietilamino-ciclopropil)-butil]-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de aceite amarillo, MS: 489
(MH⁺)

25 50.9

De forma análoga al ejemplo 50.4 a partir de ácido trans-(4-dimetilcarbamoiletinil-ciclohexil)-metil-carbámico terc-butil éster y bromuro de metil magnesio se preparó ácido

trans-[4-(3-dimetilamino-3-metil-but-1-inil)-ciclohexil]-
metil-carbámico terc-butyl éster en forma de aceite amari-
llo, MS: 323 (MH⁺).

Ejemplo 51

5 51.1

A una disolución de 0,62 g (5,9 mmol) de beta-
hidroxipropionato de metilo en 4,5 ml de CH₂Cl₂ se añadió
1,4 ml (6,4 mmol, 2,4 eq) de 2,6-Di-terc-butilpiridina,
seguido de 1,03 ml (6,2 mmol, 2,4 eq) de anhídrido de ácido
10 trifluorometano sulfónico a 0°C. La disolución se agitó a
esta temperatura durante 2,5h, se concentró, y el residuo
se disolvió en 5 ml de nitrometano. A esta disolución se
añadieron 1 g (2,96 mmol) de trans-N-(4-Hidroxi-
ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y
15 1,3 ml (5,9 mmol, 2,0 eq) de 2,6-Di-terc-butilpiridina en
10 ml de nitrometano. La disolución se agitó a 60°C durante
3h, se diluyó con EtOAc y KHSO₄ 1M. La fase inorgánica se
extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lava-
ron con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera,
20 se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La cromatografía de
columna sobre gel de sílice con EtOAc/hexano 1:3 proporcio-
nó 1,2 g (95%) de ácido trans-3-{4-[metil-(4-trifluoro-
metil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexiloxi}-propiónico
metil éster en forma de aceite amarillo claro, MS: 424
25 (MH⁺).

51.2

1,14 g (2,7 mmol) de ácido trans-3-{4-[metil-(4-
trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexiloxi}-

propiónico metil éster en 27 ml de THF se trataron con 27 ml de LiOH 1M durante 1h a TA. Se acidificó por adición de KHSO₄ 1M, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para
5 dar 1,1 g (cuant.) de ácido trans-3-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexiloxi}-propiónico en forma de aceite incoloro, MS: 408 (M-H)⁺.

51.3

1,1 g (2,7 mmol) de ácido trans-3-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexiloxi}-
10 propiónico en 30 ml de CH₂Cl₂ se trataron con 2 ml (4,0 mmol, 1,5 eq) de dimetilamina 2M en THF y 0,44 ml (4,03 mmol, 1,5 eq) de NMM. La disolución se enfrió a 0°C y se añadieron 670 mg (3,5 mmol, 1,3 eq) de EDCI y 82 mg (5,4
15 mmol, 0,2 eq) de HOBT. La mezcla se agitó a TA durante una noche, se particionó entre CH₂Cl₂, y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con KHSO₄ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La cromatografía de columna con EtOAc proporcionó 1,06 g (90%) de trans-
20 N,N-Dimetil-3-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexiloxi}-propionamida en forma de sólido blanco, pf 88°C, MS: 437 (MH⁺).

51.4

De forma análoga al ejemplo 50.4, a partir de trans-N,N-
25 Dimetil-3-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexiloxi}-propionamida y bromuro de metilmagnesio se preparó trans-N-[4-(3-Dimetilamino-3-metilbutoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en

forma de aceite incoloro, MS: 451 (MH⁺).

51.5

De forma análoga al ejemplo 50.4, a partir de trans-N,N-Dimetil-3-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-

5 amino]-ciclohexiloxi}-propionamida y bromuro de etilmagnesio se preparó trans-N-{4-[2-(1-Dimetilamino-ciclopropil)-etoxil-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de aceite amarillo claro, MS: 449 (MH⁺).

10 Ejemplo 52

52.1

A 1,0 g (2,18 mmol) de trans-N-[4-(3-Bromo-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en 10 ml de acetonitrilo se añadió 0,29 ml (3,1 mmol) de acetocianhidrina en 5 ml de acetonitrilo y 0,37 ml (2,5 mmol) de 1,8-Diazabicyclo-(5,4,0)undec-7-eno en 5 ml de acetonitrilo. La disolución se agitó a TA durante una noche. Se añadieron una cantidad adicional de acetocianhidrina y 1,8-Diazabicyclo-(5,4,0)-undec-7-eno y la disolución se agitó un 50°C durante 6h. La mezcla se concentró y se disolvió en agua/éter. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar 366 mg (41%) de trans-N-[4-(3-Ciano-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de aceite amarillo claro, MS: 25 404 (M).

52.2

0,35 g (0,87 mmol) de trans-N-[4-(3-Ciano-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en

6 ml de etanol se trataron con HCl gas a baja temperatura durante 20 min. La mezcla se mantuvo a -20°C durante 48h, se concentró a presión reducida para dar 400 mg (cuant.) de ácido trans-4-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexiloxi}-butirimídico etil éster en forma de aceite marrón claro, MS: 451 (MH^+).

52.3

400 mg (0,89 mmol) de ácido trans-4-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexiloxi}-butirimídico etil éster se suspendieron en 10 ml de agua y se calentaron a 100°C durante 2,5h. Se añadió EtOAc, y la fase inorgánica se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar 355 mg (89%) de ácido trans-4-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexiloxi}-butírico etil éster en forma de aceite amarillo, MS: 452 (MH^+).

52.4

350 mg (0,78 mmol) de ácido trans-4-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexiloxi}-butírico etil éster en 3,5 ml de etanol se trataron con 3,5 ml LiOH 1M a 60°C durante 2h. Se añadió HCl 2M (pH 1-2), y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 para dar, tras evaporación, 250 mg (76%) de ácido trans-4-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexiloxi}-butírico en forma de sólido blancuzco, MS: 422 ($\text{M}-\text{H}^-$).

52.5

250 mg (0,59 mmol) de ácido trans-4-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]ciclohexiloxi}-butírico en 7 ml de CH₂Cl₂ se trataron con 0,33 ml (2,95 mmol) de NMM, 18 mg (0,12 mmol, 0,2 eq) de HOBT, 147 mg (0,77 mmol, 1,3 eq) de hidrocloreuro de EDCI y 127 mg (1,3 mmol, 2,2 eq) de hidrocloreuro de N-Metoximetilamina. La mezcla se agitó a TA durante 3h, se acidificó por adición de KHSO₄ 1M y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar 260 mg (94%) de trans-N-Metoxi-N-metil-4-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexiloxi}-butiramida en forma de aceite amarillo claro, MS: 467 (MH⁺).

15 52.6

A 260 mg (0,56 mmol) de trans-N-Metoxi-N-metil-4-{4-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-ciclohexiloxi}-butiramida en 10 ml de THF se añadieron 0,56 ml (1,67 mmol, 3 eq) de bromuro de metilmagnesio 3M en THF a -78°C. La disolución se dejó calentar lentamente a TA durante una noche, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se agitó durante 30 min. Se separaron las fases y la fase inorgánica se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La cromatografía de columna sobre gel de sílice con EtOAc/hexano 1:1, rindió 143 mg (61%) de trans-N-Metil-N-[4-(4-oxo-pentiloxi)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de sólido blanco, MS: 422 (MH⁺).

52.7

70 mg (0,17 mmol) de trans-N-Metil-N-[4-(4-oxo-pentiloxi)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida se trataron con 31 μ M (30% en etanol, 0,17 mmol) de dimetilamina y 61 μ M (0,17 mmol) de ortotitanato de tetraisopropilo. La disolución se agitó a TA durante 18 h, se añadieron 31 μ M adicionales (30% en etanol, 0,17 mmol) de dimetilamina y 61 μ M (0,17 mmol) de ortotitanato de tetraisopropilo y la agitación se continuó durante 2h. La mezcla se diluyó con 1,7 ml de etanol y se añadieron 7 mg (0,1 mmol) de NaCNBH₃, y se prosiguió la agitación durante una noche. Se añadió 0,35 ml de agua y la suspensión se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna con CH₂Cl₂/MeOH 9:1 para dar 13,2 mg (18%) de trans-N-[4-(4-Dimetilaminopentiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de aceite incoloro, MS: 451 (MH⁺).

52.8

De forma análoga al ejemplo 52.7, a partir de trans-N-Metil-N-[4-(4-oxo-pentiloxi)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y pirrolidina se preparó trans-N-Metil-N-[4-(4-piperidin-1-il-pentiloxi)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de aceite incoloro, MS: 491 (MH⁺).

Ejemplo A

Pueden fabricarse de forma convencional comprimidos conteniendo los siguientes ingredientes:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>
	Compuesto de fórmula I	10,0 - 100,0 mg
	Lactosa	125,0 mg
	Almidón de maíz	75,0 mg
5	Talco	4,0 mg
	Estearato magnésico	1,0 mg

Ejemplo B

Pueden fabricarse de forma convencional cápsulas conteniendo los siguientes ingredientes:

10	<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
	Compuesto de fórmula I	25,0 mg
	Lactosa	150,0 mg
	Almidón de maíz	20,0 mg
	Talco	5,0 mg

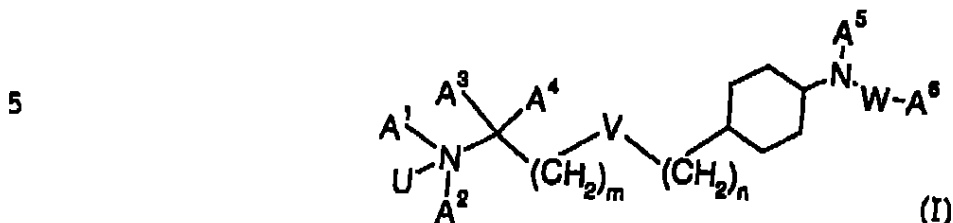
15 Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

	Compuesto de fórmula I	3,0 mg
	Gelatina	150,0 mg
20	Fenol	4,7 mg
	Agua para soluciones inyectables	ad 1,0 ml

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula (I)



en donde

10 U es O o un par libre,

V es O, S, -CH₂-, -CH=CH-, o -C=C-,

W es CO, COO, CONR¹, CSO, CSNR¹, SO₂, o SO₂NR¹,

m y n son independientemente entre sí 0 a 7 y m+n es 0 a 7, con la condición de que m no es 0 si V es O ó S,

15

A¹ es H, alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior, o alquenilo inferior,

A² es alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, o alquenilo inferior, opcionalmente sustituido por R²,

20

A³ y A⁴ son hidrógeno o alquilo inferior, o

A¹ y A² o A³ y A⁴ están unidos entre sí para formar un anillo y -A¹-A²- ó -A³-A⁴- son alquilano inferior o alquenileno inferior, opcionalmente sustituidos por R², en que uno de los grupos -CH₂- de -A¹-A²- ó -A³-A⁴- puede estar opcionalmente sustituido por NR³, S, ó O, o

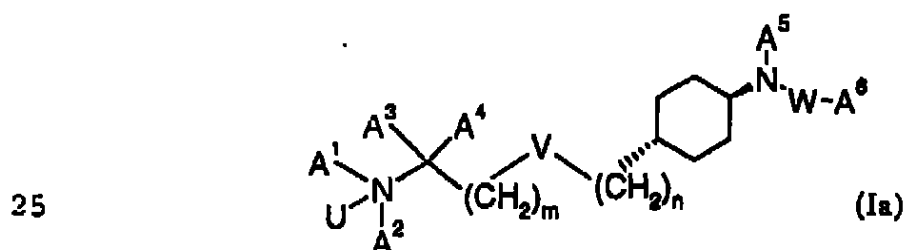
25

A³ y A⁴ están unidos entre sí para formar un anillo junto

- con el átomo de carbono al que están unidos y $-A^3-$
 A^4- es $-(CH_2)_{1-5}-$ que puede estar opcionalmente mo-
no- o multi-sustituido por alquilo inferior,
5 A^3 es H, alquilo inferior, alqueno inferior, o
aril-alquilo inferior,
 A^5 es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aril-
alquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo
inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo infe-
rior,
10 R^2 es hidroxilo, hidroxil-alquilo inferior, alcoxilo
inferior, alcoxilo inferior-carbonilo, $N(R^4, R^5)$, o
tio-alcoxilo inferior,
 R^1, R^3, R^4 y R^5 son, independientemente entre sí, hidrógeno o
alquilo inferior,
15 y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéu-
ticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde A^3 y A^4 no están unidos entre sí formando un anillo
junto con el átomo de carbono al que están unidos.

- 20 3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las rei-
vindicações 1 a 2, caracterizados por la fórmula (Ia)



en donde U, V, W, m, n, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 y A^6 tienen los
significados dados en cualquiera de las reivindicaciones 1

a 2.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde U es un par libre.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde V es O.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde V es $-\text{CH}_2-$.

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde V es $-\text{C}=\text{C}-$.

10 8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde V es $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde W es CO, COO, CONR^1 , CSNR^1 , SO_2 o SO_2NR^1 , y R^1 es hidrógeno.

15 10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde W es COO o SO_2 .

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde n es 0.

20 12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde n es 1,

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde m es 1 a 6,

14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde m es 0 y V es $-\text{C}=\text{C}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

25 15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde A^1 es H, metilo, etilo, isopropilo, 2-hidroxi-etilo, o 2-propenilo.

16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las rei-

vindicaciones 1 a 15, en donde A^2 es alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, o alquenilo inferior, opcionalmente sustituido con R^2 , en donde R^2 es hidroxilo, metoxilo, o etoxicarbonilo.

5 17. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde A^2 es metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-propenilo, propilo o isopropilo.

10 18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde A^1 y A^2 están unidos entre sí formando un anillo y $-A^1-A^2-$ es alquileno inferior o alquenileno inferior, opcionalmente sustituido por R^2 , en donde un grupo $-CH_2-$ de $-A^1-A^2-$ puede estar opcionalmente reemplazado por NR^3 , S, ó O, en donde R^2 y R^3 son como se ha definido en la reivindicación 1.

15 19. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 18, en donde A^1 y A^2 están unidos entre sí formando un anillo y $-A^1-A^2-$ es alquileno inferior o alquenileno inferior, opcionalmente sustituido por R^2 , en donde un grupo $-CH_2-$ de $-A^1-A^2-$ puede estar opcionalmente reemplazado por O, en donde R^2
20 es hidroxilo o 2-hidroxietilo.

20. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 19, en donde A^1 y A^2 están unidos entre sí formando un anillo y $-A^1-A^2-$ es $-(CH_2)_5-$.

25 21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde A^3 es hidrógeno.

22. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde A^4 es hidrógeno.

23. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las rei-

372
371

vindicaciones 1 a 19, en donde A^3 y A^4 están unidos entre sí formando un anillo de ciclopropilo junto con el átomo de carbono al que están unidos y $-A^3-A^4-$ es $-(CH_2)_2-$.

24. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde A^5 es H, alquilo inferior, alqueno inferior, o bencilo opcionalmente sustituido con halógeno.

25. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde A^5 es metilo o etilo.

26. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde A^6 es alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, naftilo, fenil-alquilo inferior, piridilo, indolilo, indolinilo, tienilo, tienil-metileno, furil-metileno, benzodioxilo, quinolilo, isoxazolilo, o imidazolilo, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior-carbonilo, alcoxilo inferior-carbonilo, flúor, cloro, bromo, CN, CF_3 , NO_2 , ó $N(R^6, R^7)$, en donde R^6 y R^7 son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo inferior.

27. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde A^6 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por flúor, cloro, bromo, y CF_3 .

28. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde A^6 es 4-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, o 4-trifluorometil-fenilo.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las rei-

- vindicaciones 1 a 28, seleccionado del grupo formado por
- Ácido trans-{4-[6-(alil-metil-amino)-hexiloxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- 5 trans-N-[4-(6-Dietilamino-hexiloxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- Ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- 10 Ácido trans-{4-[2-(alil-metil-amino)-etilsulfanilmetil]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- Ácido trans-{4-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- 15 trans-N-[4-(3-Alilamino-propoxi)-ciclohexil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- 20 Ácido trans-{4-[5-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido trans-{4-[5-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-bromo-fenil éster,
- trans-N-{4-[5-[Etíl-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 25 Ácido trans-{4-[4-dimetilamino-butoxi]-ciclohexil}-metil-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil}-

- metil-carbámico 4-bromofenil éster,
- Ácido trans-(4-[3-(alil-metil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- trans-N-(4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexil)-N-
- 5 metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- Ácido trans-(4-[3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster, y
- Ácido trans-(4-[4-(alil-metil-amino)-butil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-clorofenil éster,
- 10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos
30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, seleccionado del grupo formado por
- trans-N-[4-(4-Dimetilamino-but-1-inil)-ciclohexil]-N-metil-
- 4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 15 Ácido trans-metil-[4-(5-piperidin-1-il-pentil)-ciclohexil]-carbámico 4-cloro-fenil éster.
- Ácido trans-metil-[4-(5-metilamino-pentil)-ciclohexil]-carbámico 4-trifluorometil-fenil éster,
- Ácido trans-(4-[5-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pent-1-
- 20 inil]-ciclohexil)-metil-carbámico 4-cloro-fenil éster,
- trans-N-Etil-N-(4-[4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-butoxi]-ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-(1E)-N-(4-[3-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propenil]-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 25 Trans-4-Bromo-N-[4-(2-diisopropilamino-etoxi)-ciclohexil]-N-metil-bencenosulfonamida,
- Ácido trans-metil-[4-(4-piperidin-1-il-butyl)-ciclohexil]-carbámico 4-bromo-fenil éster,

trans-N-Metil-N-[4-(4-piperidin-1-il-butyl)-ciclohexil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-(4-{4-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexil)-N-etil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

5 Trans-4-Bromo-N-metil-N-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-ciclohexil]-bencenosulfonamida,

trans-N-{4-(4-Dimetilamino-butoxi)-ciclohexil}-N-etil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

10 Ácido trans-metil-{4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexil}-carbámico 4-cloro-fenil éster,

trans-(1E)-N-Metil-N-(4-[3-(metil-propil-amino)-propenil]-ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-(4-{4-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-but-1-inil}-ciclohexil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

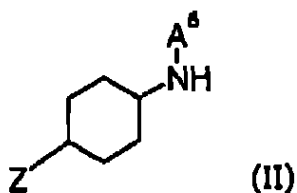
15 trans-N-Metil-N-(4-[4-(metil-propil-amino)-but-1-inil]-ciclohexil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, y

trans-N-{4-[2-(1-Dimetilamino-ciclopropil)-etoxi]-ciclohexil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 31. Un proceso para la fabricación de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

25



en donde

A^5 tiene el significado dado en la reivindicación 1,
 Z es un grupo $(A^1, A^2)_m N-C(A^3, A^4)-(CH_2)_n-V-(CH_2)_n$ ó $HO-(CH_2)_n$, en donde A^1, A^2, A^3, A^4, V, m y n tienen el significado dado en la reivindicación 1,
con $ClSO_2-A^6, ClCOO-A^6, ClCSO-A^6, OCN-A^6, SCN-A^6, HOOC-A^6$, ó $ClSO_2NR^1-A^6$, en donde A^6 tiene el significado dado en la reivindicación 1.

32. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 cuando se fabrican mediante un proceso de acuerdo con la reivindicación 31.

33. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

34. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 para uso como sustancias terapéuticamente activas.

35. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 para uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la OSC.

36. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de la reivindicaciones 1 a 30, útiles para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la OSC.

-342-

37. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, útiles para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de la hipercolesterolemia, hiperlipemia, arteriosclerosis, enfermedades vasculares, micosis, infecciones por parásitos, cálculos biliares, tumores y/o trastornos hiperproliferativos, y/o el tratamiento y/o la prevención de la tolerancia a glucosa deficiente y la diabetes.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

PCT

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 36
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2 y 3

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03012004 60000000

Folios: 377

Fecha Trámite : 2003-02-13 16:43:23
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia