

122

Cra. 7a # 74 - 84 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 - 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: rubiolaw@cable.net.co
Apartado Aéreo 21848
Bogotá, D.C. -Colombia

Alix Carmenza CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
 E. _____ S. _____ D. _____

№ 03-098846-00007-0000

[illegible]

DESTINO: 444

1.- **Manifiesto:**

Atendiendo las sugerencias, se han realizado una serie de modificaciones al *Capítulo de Reivindicaciones*.

A continuación señalamos algunos comentarios sobre las correcciones realizadas en las reivindicaciones que ahora se presentan y que no incluyen *nueva materia*:

1. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina que tengan la fórmula general I,

Donde

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre metilo o etilo, o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_5$. (último párrafo de la cláusula 2)

R^3 es H (último párrafo de la cláusula 3)

R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-8} ~~saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido~~; o bien $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)SR^9$ o $S(O_2)R^9$,

siendo $X = O$ o S ,

R^5 se seleccionado entre $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$ o $-C(Y)-CH_2R^{12}$

siendo $Y = O$. (último párrafo de la cláusula 8)

donde R^7 se selecciona entre H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

y R^8 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y R^9 se selecciona entre alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

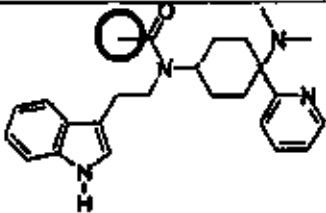
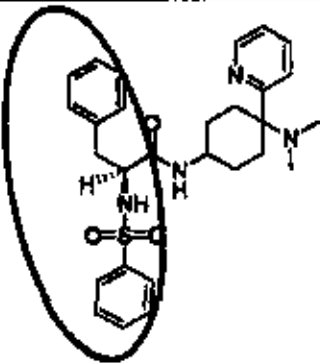
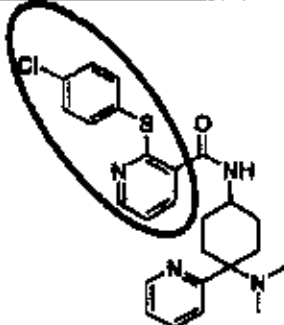
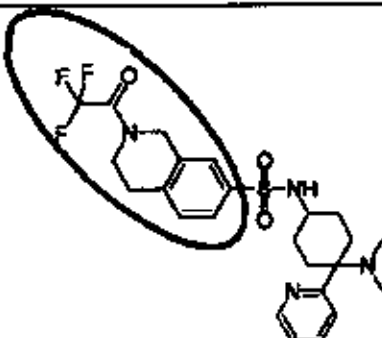
donde R^{11} se selecciona entre H, CH_3 , C_2H_5 y $C(O)-CH_3$

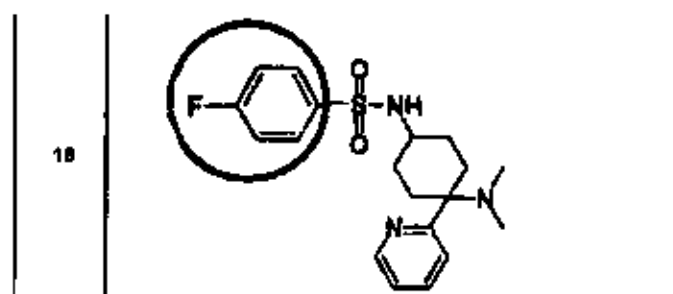
y R^{12} se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

No limitamos las definiciones de R^7-R^9 y del puente de unión entre R^7-R^9 y la estructura de la fórmula general I. En los ejemplos adicionales adjuntamos se presentan compuestos en donde R^4 comprende $C(O)R^7$ y $S(O_2)R^9$. Ambos diferentes puentes de unión permiten que el compuesto sea activo. Si los puentes

de unión son de tal manera diferentes como C (O) y SO₂ y conducen a características biológicas similares del compuesto, lo que permite que una persona versada en el arte pueda asumir que otros puentes de unión como los presentados en la solicitud también darían compuestos con las mismas características biológicas.

Se incluyen ejemplos adicionales donde los residuos R⁷-R⁹ presentan una amplia variedad química. La comparación siguiente demuestra ejemplos que prueban que sustituyentes extremadamente diversos en esta posición conducen a compuestos activos. Esto demuestra que los sustituyentes en esta posición tienen una importancia menor para la actividad de los compuestos así que se justifica una amplia cláusula con respecto a estos sustituyentes.

1	
27	
38	
26	



Por lo tanto, con el nuevo capítulo de reivindicaciones que se presenta consideramos no solo se define un solo concepto inventivo, sino que las nuevas reivindicaciones son claras y concisas y están enteramente sustentadas por la descripción, haciendo la presente solicitud novedosa y con nivel y unidad inventiva, conforme a lo establecido en el artículo 25, 28 y 30 de la Decisión 486.

1.2. Se incluye nuevo folio 56 que incluye únicamente el ejemplo al que corresponde.

1.3. Las abreviaturas en las reivindicaciones presentan los siguientes significados, que son aquellos generalmente conocidos por los expertos en el arte:

Fmoc:	fluoreniloxycarbonilo
Z:	benzilciclocarbonilo
Boc:	t-butiloxycarbonilo
NaCNBH3:	cianoborohidruro de sodio

1.4. Así mismo estamos adjuntando un listado con 40 compuestos que están dentro del ámbito de la invención y que muestran la actividad de los compuestos reivindicados, ya que el pliego no está limitado a los compuestos de las cláusulas 1 a 6 de la solicitud original. Los compuestos que se han determinado como activos tienen una afinidad ORL 1 mayor que el 10% a una concentración probada de 1 μ M.

II. Anexo:

- 2.1. Nuevo capitulo reivindicatorio
- 2.2. Folio No.56
- 2.3. Listados con 40 compuestos

De esta manera estamos dando cumplimiento a lo requerido en el correspondiente examen de fondo, realizado con fundamento en el articulo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, por lo que solicitamos que de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente para poder continuar con el trámite de la referencia.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

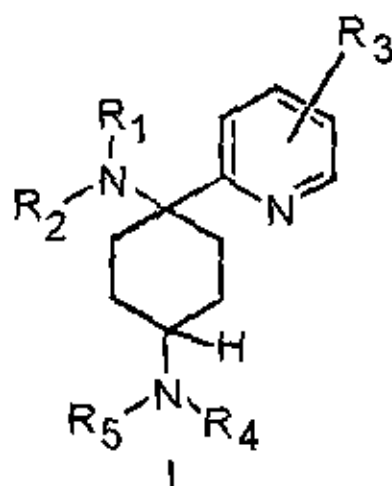
**T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134

03/1249/P000277

Reivindicaciones

1. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina que tengan la fórmula general I,



Donde

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre metilo o etilo, o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_5$.

R^3 es H

- 10 R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-8} , o bien $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)SR^9$ o $S(O_2)R^9$,

siendo $X = O$ o S ,

R^5 se selecciona entre $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$ o $-C(Y)-CH_2R^{12}$

15 siendo $Y = O$. (último párrafo de la cláusula 8)

donde R^7 se selecciona entre H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

25 donde R^8 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

donde R^9 se selecciona entre alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

donde R^{11} se selecciona entre H, CH_3 , C_2H_5 y $C(O)-CH_3$
 y R^{12} se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

2. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ o $C(X)OR^9$, donde $X = O$

en particular

R^4 es seleccionada entre H o $C(O)R^7$, preferiblemente con R^7 seleccionado entre H, o alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; una o más veces; preferiblemente

H o alquilo C_{1-8} saturado no sustituido ramificado o no ramificado

En particular

CH_3

3. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^4 se selecciona entre H, o alquilo C_{1-8} saturado, no ramificado y no sustituido

4. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 donde

R^{12} se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo,

oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalasinilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces

5 en particular

10 R^{12} se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces.

15 5. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque se seleccionan entre el siguiente grupo:

- diclorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexil)-N-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]acetamida, diastereómero no polar
- 20 • triclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridín-2-ilo ciclohexano-1,4-diamina, diastereoisómero no polar
- triclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridín-2-ilo ciclohexano-1,4-diamina, diastereoisómero polar
- 25 • triclorhidrato de (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridín-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propionato de metilo, diastereoisómero no polar
- triclorhidrato de (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridín-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propionato de metilo, diastereoisómero polar
- 30 • diclorhidrato de ácido (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridín-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propiónico, diastereoisómero no polar

35 opcionalmente también en forma de sus racematos, los estereoisómeros mencionados u otros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en

forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

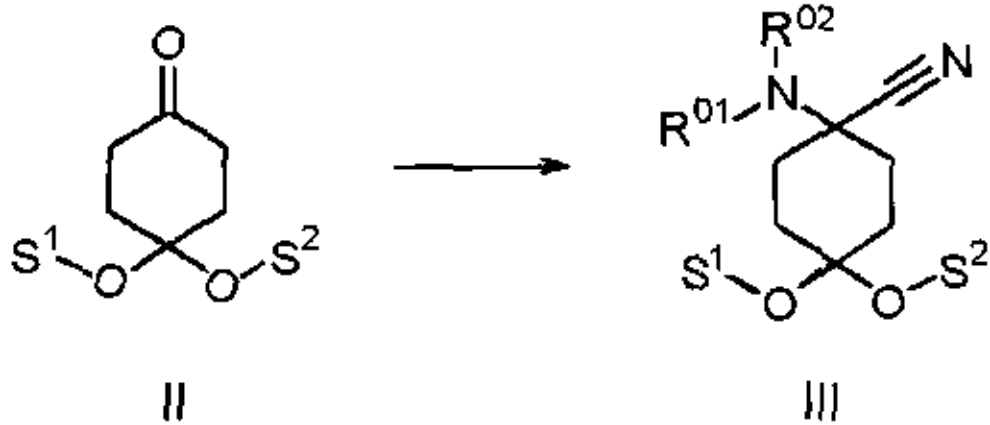
también opcionalmente *en forma de ácidos o de bases* o en forma de otras sales, en especial sales fisiológicamente admisibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en particular de los hidratos.

6. Medicamento que contenga al menos un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, según el caso en forma de su racemato, estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, *en particular de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla*; en la forma descrita o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en particular las sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos, y, opcionalmente, conteniendo aditivos adecuados y/o sustancias auxiliares y/o opcionalmente otros ingredientes activos.

7. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por que además de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina, el medicamento *también contiene un opioide*, de preferencia un *opioide fuerte, en particular morfina*, o un anestésico, de preferencia hexobarbital o halotano.

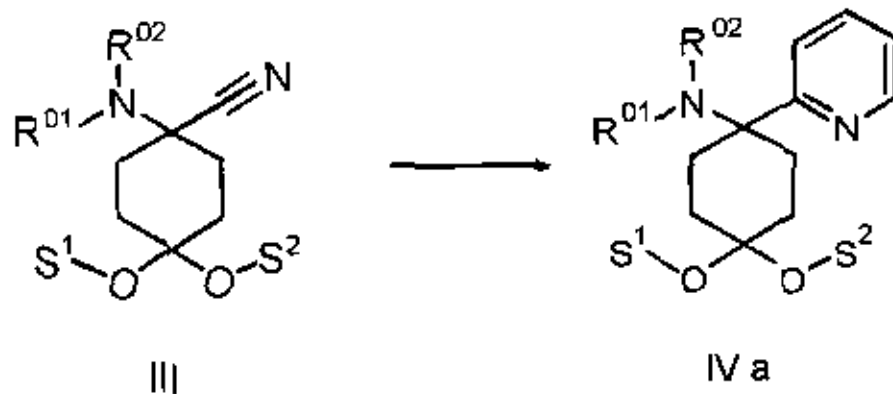
8. Uso de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, opcionalmente en forma de su racemato, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereómeros, *en cualquier relación de mezcla*; en la forma descrita o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en particular las sales fisiológicamente admisibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial hidratos; para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.

9. Uso de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, opcionalmente en forma de su racemato, de sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en la forma descrita o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en especial de sales fisiológicamente admisibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, para la producción de un medicamento para el tratamiento de condiciones de ansiedad, tensión y síndromes relacionados con el estrés, depresión, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones generales cognitivas, dificultades del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síntomas de ausencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o droga y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migrañas, dificultades de audición, motilidad intestinal deficiente, perturbaciones alimenticias, anorexia, obesidad, perturbaciones locomotoras, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o anestésico, o para coadministración en tratamientos con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis y/o ansiólisis.
10. Proceso para la producción de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, siendo $R^3 \approx H$, que comprende los siguientes pasos:
- a. una ciclohexano-1,4-diona protegida con grupos S^1 y S^2 de acuerdo con la fórmula II reacciona, en presencia de un compuesto con la fórmula $HNR^{01}R^{02}$, con un cianuro, de preferencia cianuro de potasio, para formar un derivado sustituido en N del 1-amino-4-oxociclohexano carbonitrilo de acuerdo con la fórmula III;



a continuación se hace opcionalmente acilación, alquilación o sulfonación en cualquier orden y, opcionalmente más de una vez y/o en caso de los compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación y/o en el caso de los compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación,

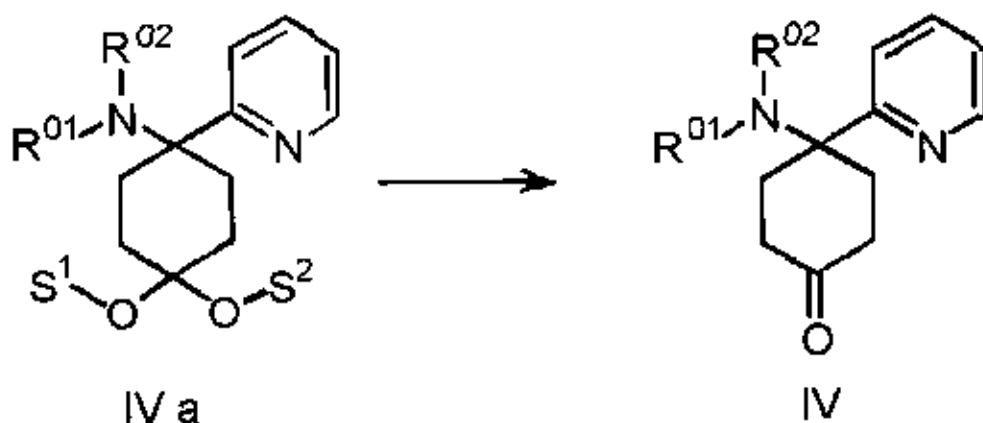
b. El aminonitrilo de acuerdo con la fórmula III se pone en contacto con ciclopentadieno cicloocta-1,5-dieno cobalto(I) [cpCo(cod)] y se irradia bajo acetileno, de tal modo que se produce un compuesto con la fórmula IVa;



a continuación se efectúa opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación, en cualquier orden y opcionalmente más de una vez, y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez, y se efectúa una acilación, alquilación o sulfonación opcional, y/o en el caso

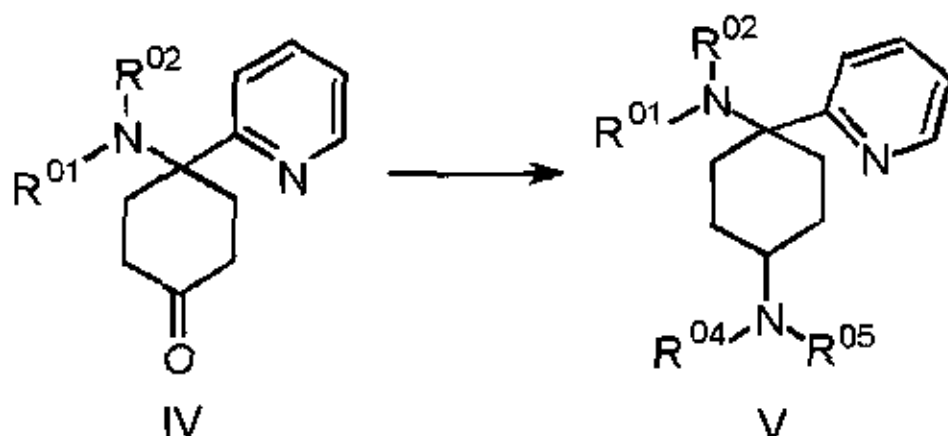
de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación,

- 5 c. los grupos protectores S^1 y S^2 se eliminan del compuesto con la fórmula IVa, de tal modo que se produce un derivado tetrasustituido de la 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula IV;



- 10 a continuación se hace una acilación, alquilación o sulfonación en cualquier secuencia, y opcionalmente más de una vez, y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez, y se efectúa una acilación, alquilación o sulfonación opcional y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación,

- 15 d. el derivado tetrasustituido de la 4-aminociclohexanona obtenido de acuerdo con la fórmula IVa se amina reductoramente con un compuesto que tenga la fórmula $NHR^{04}R^{05}$ de tal modo que se produce un derivado de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la fórmula V;
- 20



a continuación se hace una acilación, alquilación o sulfonación, en cualquier secuencia y opcionalmente más de una vez y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez y se efectúa opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación y/o en el caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación hasta que se produce un compuesto de acuerdo con la fórmula 1,

en el que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 tienen el significado que se describe en la reivindicación 1,

y

R^{01} y R^{02} son independientes entre sí y se seleccionan entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquilenos C_{1-3} ;

o bien los grupos R^{01} y R^{02} forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

en donde R^{06} se selecciona entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

R^{04} se selecciona entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

R^{05} se selecciona entre H; H provisto de un grupo protector; ; cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ o $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$,

siendo $Y = H_2$,

en el que R^{11} se selecciona entre

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y en donde R^{12} se selecciona entre

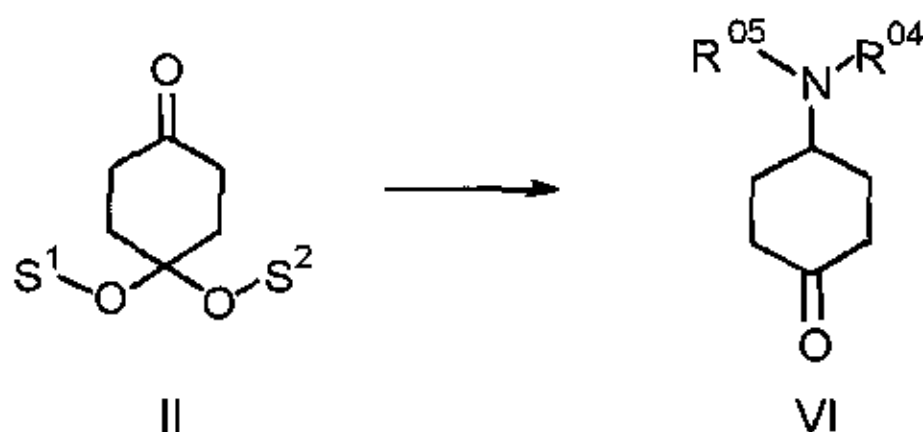
H; cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien R^{04} y R^{05} juntos forman un compuesto heterocíclico con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido,

y S^1 y S^2 son grupos protectores seleccionados independientemente entre sí, o juntos representan un grupo protector, de preferencia un monoacetal.

11. Proceso para la producción de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que $R^3 = H$, que comprende los siguientes pasos:

- 5 a. una ciclohexano-1,4-diona protegida con los grupos S^1 y S^2 , de acuerdo con la fórmula II, se amina reductoramente con un compuesto con la fórmula $HNR^{04}R^{05}$ de tal manera que se produce un derivado de la 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula VI;



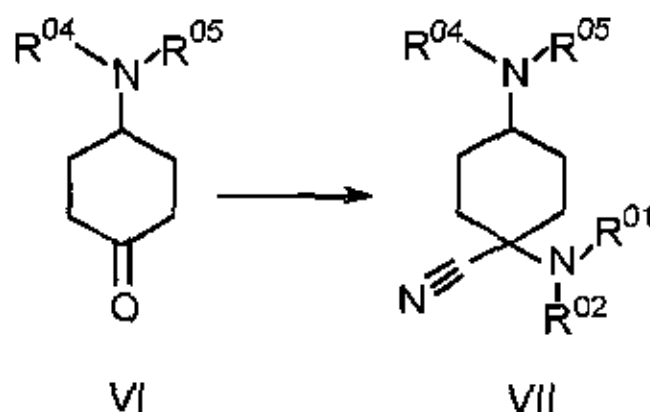
10

a continuación se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación, en cualquier secuencia y en forma opcional más de una vez y/o en el caso de los compuestos en los que R^{04} y/o $R^{05} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez y se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación

15

- b. el derivado de la 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula VI reacciona, en presencia de un compuesto que tenga la fórmula $HNR^{01}R^{02}$, con cianuro, de preferencia cianuro de potasio, para formar un derivado de nitrilo de ciclohexanona que tenga la fórmula VII,

20



5 a continuación se hace opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación, en cualquier orden y opcionalmente más de una vez y/o en caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, se elimina un grupo protector al menos una vez y se efectúa opcionalmente una acilación, alquilación o sulfonación y/o en caso de compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez y se hace en forma opcional una acilación, alquilación o sulfonación,

10

c. el derivado de nitrilo de ciclohexanona que tiene la fórmula VII se pone en contacto con ciclopentadienil cicloocta-1,5-dieno cobalto (I) [cpCo(cod)] y se irradia bajo acetileno, de tal forma que se produce un derivado de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la

15 fórmula V,

Ejemplos

- 5 Los ejemplos que continúan pretenden explicar la invención con más detalle, pero no restringen los conceptos generales de la invención.

Los rendimientos de los compuestos producidos no están optimizados.

- 10 Todas las temperaturas no están corregidas.

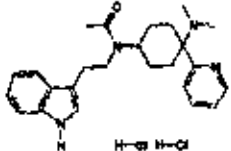
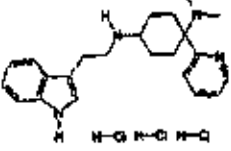
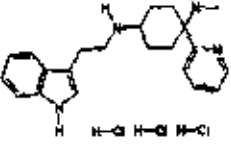
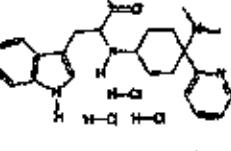
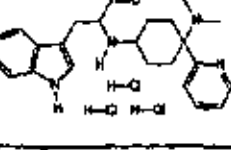
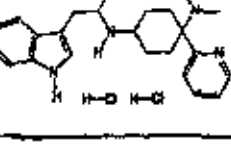
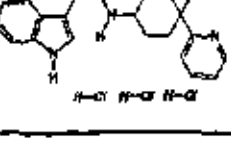
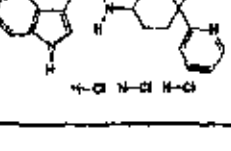
- La referencia "éter" representa éter dietílico, "EE" representa acetato de etilo y "DCM" representa diclorometano. La referencia "equivalentes" representa la cantidad de sustancia en equivalentes; "mp" representa punto de fusión o
15 intervalo de fusión, "RT" indica temperatura ambiente, "vol.%" representa porcentaje en volumen, "m%" representa porcentaje en masa y "M" es la concentración en moles/L.

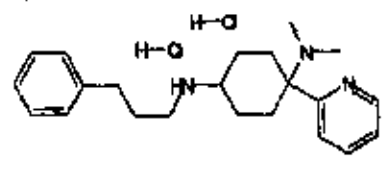
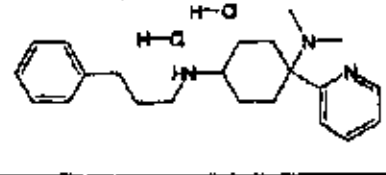
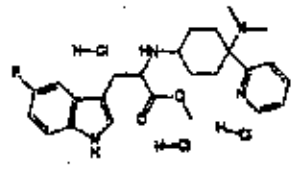
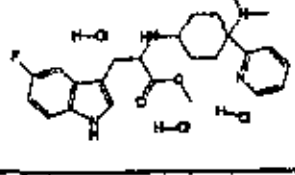
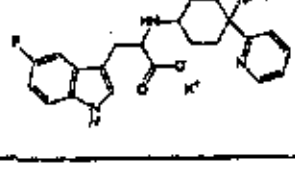
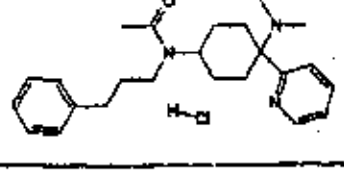
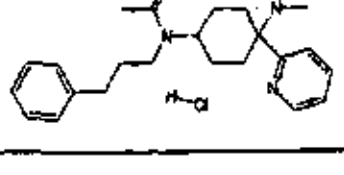
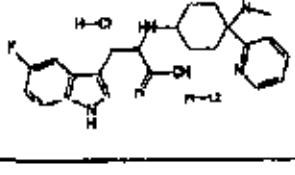
- Como fase estacionaria en la cromatografía de columna se usó Silica gel 60
20 (0.040 - 0.063 mm) de E. Merck, Darmstadt.

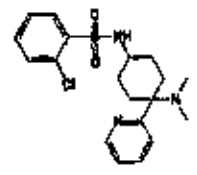
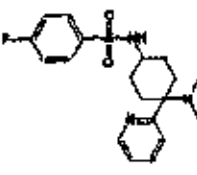
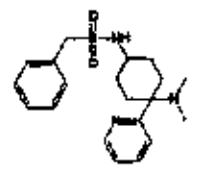
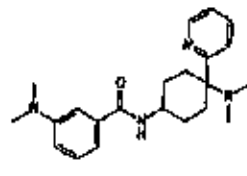
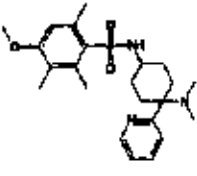
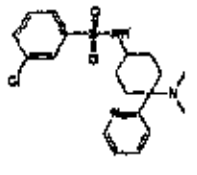
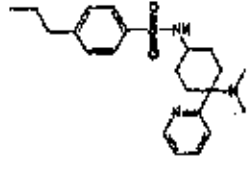
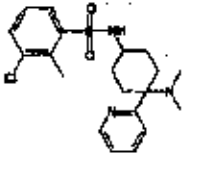
Las pruebas de cromatografía con capa delgada se hicieron con cromatoplasmas HPTLC, de gel de sílice 60 F 254, de E. Merck, Darmstadt.

- 25 Las relaciones de mezcla de solventes móviles para las pruebas cromatográficas siempre se expresan en volumen/volumen.

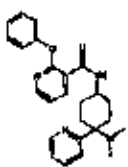
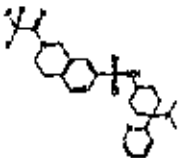
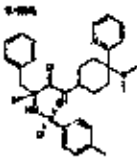
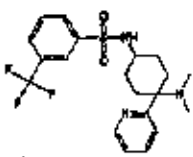
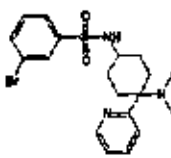
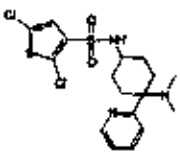
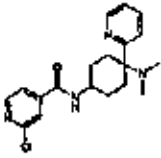
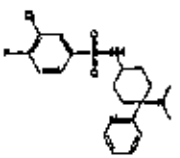
Ejemplo 1: diclorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexil)-N-[2H-indol-3-ilo)etil]acetamida, diastereómero no polar

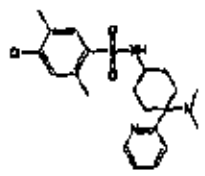
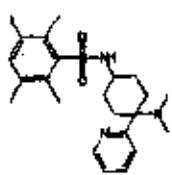
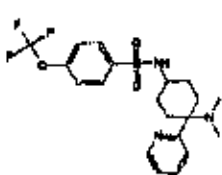
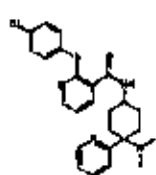
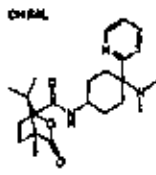
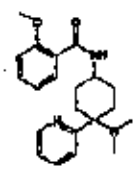
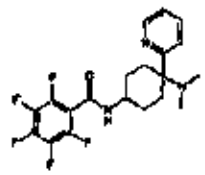
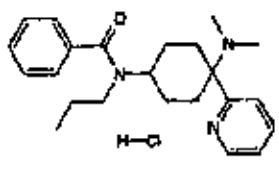
Example	structure	active
1		+
2		+
3		+
4		+
5		+
6		+
7		+
8		+

9		+
10		+
11		+
12		+
13		+
14		+
15		+
16		+

17		+
18		+
19		+
20		+
21		+
22		+
23		+
24		+

21 142

25		+
26		+
27		+
28		+
29		+
30		+
31		+
32		+

33		+
34		+
35		+
36		+
37		+
38		+
39		+
40		+