



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-988857³

21 EXPEDIENTE N°

54 TÍTULO "DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA CICLOHEXANO-1,4-DIAMINA"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71 SOLICITANTE GRÜNENTHAL GMBH

DOMICILIO AACHEN, ALEMANIA

74 APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO

22 BOGOTÁ, D C. 07 DE NOVIEMBRE DE 2.003.

202099

SS.

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO 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 Nombre: GRÜENTHAL GMBH IDENTIFICACIÓN
Dirección: Zieglerstrasse 6, 52078 C.C. ☐ NIT ☐
SOLICITANTE Teléfono: 3132408 Fax: 3131647 C.E. ☐ OTRO ☐
(71) E-mail: Número
Domicilio: AACHEN, ALEMANIA
Lugar de constitución: AACHEN, ALEMANIA

③ Nombre: HUMBERTO RUBIO CAMACHO IDENTIFICACIÓN
REPRESENTANTE Dirección: Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506 C.C. ☒ NIT ☐
O APODERADO Teléfono: 3132408 Fax: 3131647 C.E. ☐ OTRO ☐
(74) E-mail: No. 17'192.062 T.P. 50.007 CSJ

④ Nombre: Bernd SUNDERMANN IDENTIFICACIÓN
Hagen-Heinrich HENNIES C.C. ☐ NIT ☐
Werner ENGLBERGER C.E. ☐ OTRO ☐
Yvonne-Babette KÖGEL
INVENTOR(ES): Dirección: ALEMANIA Número
(72) Teléfono: 3132408 Fax: 3131647
E-mail:
Domicilio: ALEMANIA

⑤ PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/05051 Fecha 08 de Mayo de 2.002
Publicación Internacional No. WO 02/090317 Fecha 14 de Noviembre de 2.002

⑥ TÍTULO (54) "DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA CICLOHEXANO-1,4-DIAMINA"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07C211/36 AK 31/132

⑧ Prioridad (33) País de origen (32) Fecha (31) Número de solicitud
SI ☒ NO ☐ ALEMANA 09 DE MAYO DE 2001 DE 101 23 163.6

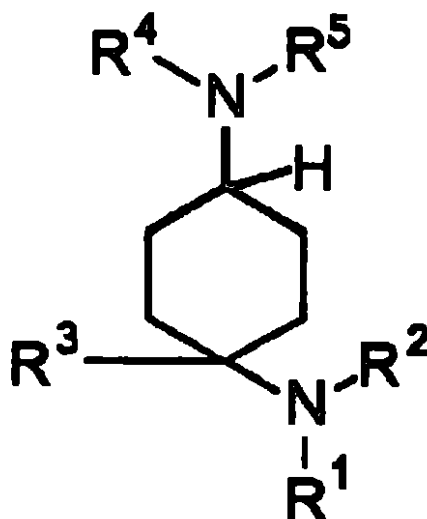
⑨ Comprobante de pago No. 41,454 Fecha: 13 DE JUNIO DE 2.003

Folio 2 corresponde A extracto para
publicación.

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **REPOSA EN EL EXPEDIENTE No.02-094.199**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

(11) Figura característica:



I

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA *H. Rubio Camacho*
 C.C. 17'192.062 de Bogotá
 T.P. 50.007 Consejo Superior de
 La Judicatura

PATENTE
"DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA
CICLOHEXANO-1,4-DIAMINA"

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001760

Radicacion : 03098857 00000000

Folios: 297

Fecha (AMD): 2003-11-07 16:04:13

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 41,454
FECHA : JUNIO 13 DE 2003

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO CANACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3121607	13/06/2003	6,240,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Folio 5 corresponde a Ficha de Autor
Folio 6 corresponde a Ficha tematica

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



INTERNATIONAL BUREAU OF INDUSTRIAL PROPERTY

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/090317 A1

(51) Internationale Patenklassifikation: C07C 211/36,
233/79, (INT) 209/14, 333/58, 277/62, A61K 31/122,
31/165, 31/404, 31/425, 31/38, A61P 25/04

(74) Gemeinsamer Vertreter: GRÜENTHAL GMBH;
Zinglstrasse 6, 53078 Aachen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/05051

(81) Bestimmungsstaaten (national): AB, AG, AI, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, IT, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LK, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Mai 2002 (05.05.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): AEIPO-Patent (GH,
CM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
arabisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DK, DE,
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, NI, SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität:
101 23 163.6 9. Mai 2001 (09.05.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜENTHAL GMBH (DE/GR); Zinglstrasse 6,
53078 Aachen (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchebericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(72) Erfinder: und
(78) Erfinder/Anmelder (nur für US): SUNDERMANN,
Bernd (DE/DE); Opronhofallee 83-85, 53066 Aachen
(DE); HENNES, Hagen-Henrich (DE/DE); Ucker-
scheid 56, 52152 Himmert (DE); ENGLBERGEN,
Werner (DE/DE); Sonnenweg 1, 52223 Stolberg (DE);
KÖGEL, Bibiane-Yvonne (DE/DE); Am Deans 28,
52379 Langelswahn-Hammich (DE).

Zur Abklärung der Zweistrichstrichen-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED CYCLOHEXANE-1,4-DIAMINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTH CYCLOHEXAN-1,4-DIAMINDERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to substituted cyclohexane-1,4-diamine derivatives, methods for production thereof, medica-
ments comprising said compounds and the use of substituted cyclohexane-1,4-diamine derivatives for the production of medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Cyclohexan-1,4-diaminderivate, Verfahren zu deren Her-
stellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten Cyclohexan-1,4-diaminderivaten zur
Herstellung von Arzneimitteln.

WO 02/090317 A1

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Abkürzungen des Anmelders oder Anwalts GRA 3043-PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Abkürzungen PCT/EP 02/05051	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08/05/2002	(Frühester) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 09/05/2001
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchebehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde schriftlich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde mündlich in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das schriftlich eingereichte Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsumfang der internationalen Anmeldung im Anmeldedatum hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erteilten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Abendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkommen

PCT/EP 02/05051

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C211/36 C07C233/79 C07D209/14 C07D333/58 C07D277/62
 A61K31/132 A61K31/165 A61K31/404 A61K31/425 A61K31/38
 A61P25/04

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Nachschlüssel Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K A61P

Nachschlüssel aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
X	US 4 113 866 A (LEONICER DANIEL) 12. September 1978 (1978-09-12) Beispiel 5 Beispiele 6-8	1-62
A	WO 99 36421 A (YAMAGISHI TATSUYA ;KONDO HIROSHI (JP); OHASHI YORIKO (JP); PFIZER) 22. Juli 1999 (1999-07-22) das ganze Dokument -/-	1

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentansprüche

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik darstellt, aber nicht als besonders beachtenswert anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei zu belegen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung befragt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angegeben)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie geeignet ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungstätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungstätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen einer Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann zurechenbar ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. September 2002

Abschlussdatum des internationalen Recherchenberichts

09/09/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.O. Box 16 Patentamt 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tel. 31 051 epo nl
 Fax (+31-70) 340-3016

Devollmächtigter Bevollmächtigter

Goetz, G

Formular PCT/EP 02 (Jan 97) (Rev. 10/97)

28
7

C./Fortsetzung: ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Beschreibung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Seiten	Betr. Anspruch N.
A	BERTORELLI R ET AL: "Nociceptin/orphanin FQ and its receptor: a potential target for drug discovery" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, Bd. 21, Nr. 7, 1. Juli 2000 (2000-07-01), Seiten 233-234, XPO04209778 ISSN: 0165-6147 das ganze Dokument	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Anmeldetag

PCT/EP 02/05051

8

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4113866	A	12-09-1978	US	4447454 A	08-05-1984
WO 9936421	A	22-07-1999	AT	219772 T	15-07-2002
			AU	1679099 A	02-08-1999
			BG	104670 A	31-05-2001
			BR	9907104 A	24-10-2000
			CA	2317462 A1	22-07-1999
			CN	1288464 T	21-03-2001
			DE	69901934 D1	01-08-2002
			DK	1049689 T3	22-07-2002
			EP	1049689 A1	08-11-2000
			WO	9936421 A1	22-07-1999
			JP	2002509148 T	26-03-2002
			NO	20003671 A	18-09-2000
			PL	342046 A1	21-05-2001
			TR	200002090 T2	21-11-2000
			US	6423725 B1	23-07-2002
			ZA	9900314 A	18-07-2000

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

19
①

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3043-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/05051	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08.05.2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 09.05.2001
Internationale Patentkassationsnummer (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07C211/38		
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH et al		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 überreicht.

2. Dieser BERICHT umfasst insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.18 und Abschnitt 807 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 18 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheides
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 65.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 28.11.2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 18.09.2003
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80290 München Tel. +49 89 2339-0 Fax: 523656 epmu d Fax: +49 89 2339-4455	Bevollmächtigter Beauftragter Goetz, G Tel. +49 89 2339-6105 

10

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP0205051

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, geben im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)):

Beschreibung, Seiten

1-158 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-37, 43-52 In der ursprünglich eingereichten Fassung
58-62 eingegangen am 23.07.2003 mit Schreiben vom 23.07.2003

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

**INTERNATIONALER VORLÄUFGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP0205051**

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70:2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Eventuelle zusätzliche Bemerkungen:

- V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-62
Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-62
Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-62
Nein: Ansprüche |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

12

- D1: US-A-4 113 866 (LEDNICER DANIEL) 12. September 1978 (1978-09-12)
D2: WO 99 36421 A (YAMAGISHI TATSUYA ;KONDO HIROSHI (JP); OHASHI YORIKO (JP); PFIZER) 22. Juli 1999 (1999-07-22)
D3: BERTOCELLI R ET AL: 'Nociceptin/orphanin FQ and its receptor: a potential target for drug discovery' TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, Bd. 21, Nr. 7, 1. Juli 2000 (2000-07-01), Seiten 233-234, XP004209778 ISSN: 0165-6147

1. Die beanspruchten Verbindungen unterscheiden sich von den aus D1 bekannten Verbindungen durch den ursprünglichen Disclaimer ("mit der Maßgabe...") Die in D1 offenbarten Verbindungen werden ebenfalls wie die Verbindungen gemäß vorliegender Anmeldung im Bereich der Schmerztherapie eingesetzt. Es wird jedoch in D1 keine Aussage über ihren Wirkmechanismus gemacht. Damit ist der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 62 als neu gegenüber D1 zu betrachten.
Die in D2 und D3 offenbarten Verbindungen unterscheiden sich strukturell deutlich von den vorliegend beanspruchten Cyclohexan-1,4-Diaminen: weder in D2 noch in D3 ist eine Cyclohexandiamin-Struktur offenbart.

Damit ist der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 62 als neu gegenüber dem gegebenen Stand der Technik zu betrachten (PCT Artikel 33.2).
2. Die Dokumente D2 und D3 sind als nächstliegender Stand der Technik anzusehen. Beide Dokumente offenbaren Nociceptin/ORL1-Rezeptor-Agonisten welche aufgrund dieser Aktivität insbesondere als Analgetika eingesetzt werden können.

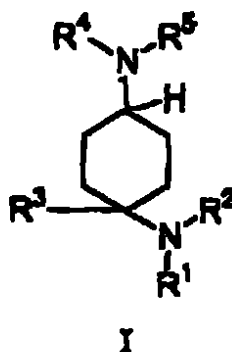
Da in D1 kein Hinweis auf die den beanspruchten Verbindungen zugrunde liegende Aktivität (Interaktion mit dem Nociceptin/ORL1-System) zu finden ist sowie aufgrund der strukturellen Unterschiede zu den Verbindungen von D2 und D3 kann für die beanspruchten Verbindungen eine erfinderische Tätigkeit anerkannt werden.
Damit ist der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 62 als auf einer erfinderischen Tätigkeit gegenüber D1 bis D3 beruhend zu betrachten (PCT Artikel 33.3).
3. Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 62 ist als gewerblich anwendbar betrachten

16
13

(PCT Artikel 39.4).

4. Die unabhängigen Ansprüche 3-5, 20-23, 36-42 sind als von Anspruch 1 abhängige Ansprüche anzusehen und entsprechend auch abhängig von Anspruch 1 zu machen.

38 Verwendung eines substituierten Cyclohexan-1,4-diaminderivats gemäß der allgemeinen Formel I,



, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-8}$ bedeuten,

mit R^6 ausgewählt aus H, C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^3 ausgewählt ist aus C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder

einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C₁₋₄-Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

5

R⁴ ausgewählt ist aus H, C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert oder C(X)R⁷, C(X)NR⁷R⁸, C(X)OR⁸, C(X)SR⁸, S(O₂)R⁸

10

mit X = O oder S,

15

mit R⁷ ausgewählt aus H, C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C₁₋₄-Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

20

mit R⁸ ausgewählt aus H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert oder

25

die Reste R⁷ und R⁸ zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

30

mit R¹⁰ ausgewählt aus H, C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-

16

Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

mit R^9 ausgewählt aus C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

R^5 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$

mit $Y = O, S$ oder H_2 ,

mit R^{11} ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, oder $C(O)O$ - C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^{12} ausgewählt aus

H, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

oder R^4 und R^5 zusammen einen Heterocyclus mit zwischen 3 und 8 Atomen im Ring bilden, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, der gegebenenfalls mit weiteren Ringen kondensiert sein kann,

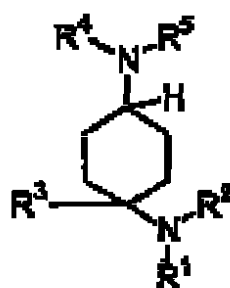
mit der Maßgabe,

- daß, wenn R^3 substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl ist und
mindestens einer von R^1 oder R^2 H oder C_{1-3} -Alkyl ist, R^4 nicht Alkyl
sein darf und R^4 und R^5 nicht zusammen einen Heterocyclus bilden
dürfen

gegebenenfalls in Form seines Racemats, der reinen Stereoisomeren,
insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von
Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder
Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis,

in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in
Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder
Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen, oder in Form seiner
Solvate, insbesondere der Hydrate, zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder
chronischem Schmerz, bzw zur Coadministration bei Behandlung mit einem
opioiden Analgetikum

39 Verwendung eines substituierten Cyclohexan-1,4-diaminderivats gemäß der
allgemeinen Formel I,



I

, wenn

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^6 ausgewählt aus H, C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

R^3 ausgewählt ist aus C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus H, C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert oder $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$

mit $X = O$ oder S ,

PCT/EP02/05051, geänderte Patentansprüche 38 bis 42, 23.07.2003

6

H

5 mit R^7 ausgewählt aus H, C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

10 mit R^8 ausgewählt aus H, C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert oder

15 die Reste R^7 und R^8 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_3$ bedeuten,

20 mit R^{10} ausgewählt aus H, C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25 mit R^9 ausgewählt aus C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

30

PCT/EP02/05051, geänderte Patentansprüche 38 bis 42; 23.07.2003

7

R^5 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$

5

mit $Y = O, S$ oder H_2 ,

mit R^{11} ausgewählt aus

10

H , C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder $C(O)O-C_{1-8}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

und mit R^{12} ausgewählt aus

H , C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

20

oder R^4 und R^5 zusammen einen Heterocyclus mit zwischen 3 und 8 Atomen im Ring bilden, gesättigt oder ungesättigt; einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, der gegebenenfalls mit weiteren Ringen kondensiert sein kann,

25

gegebenenfalls in Form seines Racemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis,

30

in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder

0043-PCT-Ansprüche 38-42.doc

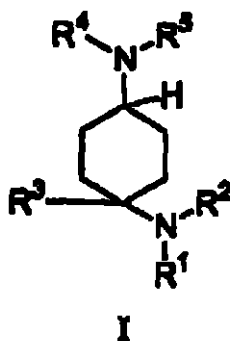
Erfindungszeit 23 Juli 19 57

AMENDED SHEET

2/1

chronischem Schmerz, bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem
opioiden Analgetikum

40 Verwendung eines substituierten Cyclohexan-1,4-diaminderivats gemäß der
allgemeinen Formel I,



, worin

10 R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$ bedeuten,

15 mit R^6 ausgewählt aus H, C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils
gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder
mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl,
jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder
über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder
Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert;

20 R^3 ausgewählt ist aus C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt
oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert, Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder
einfach oder mehrfach substituiert, über eine gesättigte oder ungesättigte,
25 verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -
Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils
unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

PCT/EP02/05051: geänderte Patentansprüche 38 bis 42: 23.07.2003

9

R^4 ausgewählt ist aus H, C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert oder $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$, $S(O_2)R^9$

5

mit $X = O$ oder S ,

10

mit R^7 ausgewählt aus H, C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

15

mit R^8 ausgewählt aus H, C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert oder

20

die Reste R^7 und R^8 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-8}$ bedeuten,

25

mit R^{10} ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30

mit R^9 ausgewählt aus C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder

PCT/EP02/05051: geänderte Patentansprüche 38 bis 42; 23.07.2003

10

mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C₁₋₄-Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R⁵ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR¹¹R¹², -CHR¹¹-CH₂R¹², -CHR¹¹-CH₂-CH₂R¹², -CHR¹¹-CH₂-CH₂-CH₂R¹², -C(Y)R¹², -C(Y)-CH₂R¹², -C(Y)-CH₂-CH₂R¹² oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R¹²

mit Y = O, S oder H₂,

mit R¹¹ ausgewählt aus

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R¹² ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

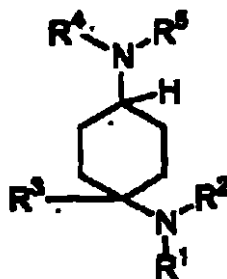
oder R⁴ und R⁵ zusammen einen Heterocyclus mit zwischen 3 und 8 Atomen im Ring bilden, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, der gegebenenfalls mit weiteren Ringen kondensiert sein kann,

gegebenenfalls in Form seines Racemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von

24

Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz, bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum.

41. Verwendung eines substituierten Cyclohexan-1,4-diaminderivats gemäß der allgemeinen Formel I,



I

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-8}$ bedeuten,

28
B

mit R^6 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^3 ausgewählt ist aus C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$ oder $S(O_2)R^8$

mit $X = O$ oder S ,

mit R^7 ausgewählt aus H, C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

mit R^8 ausgewählt aus H, C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert oder

die Raste R^7 und R^8 zusammen einen Ring bilden und
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_3$
 bedeuten,

mit R^{10} ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl,
 jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt,
 einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-,
 oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder
 unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -
 Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach
 substituiert oder unsubstituiert;

mit R^9 ausgewählt aus C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils
 gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder
 mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils
 unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine
 gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte,
 substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -Alkyl-Gruppe gebundenem
 Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder
 einfach oder mehrfach substituiert;

R^5 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils
 unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$,
 $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{12}$,
 $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{12}$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{12}$

mit $\text{Y} = \text{O}$, S oder H_2 ,

mit R^{11} ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt,
 einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder $\text{C}(\text{O})\text{O}-$

PCT/EP02/05051: geänderte Patentansprüche 38 bis 42: 23.07.2003

14.

C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

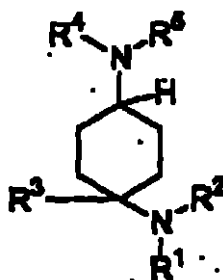
und mit R^{12} ausgewählt aus

H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

gegebenenfalls in Form seines Racemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis;

in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz, bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum.

42. Verwendung eines substituierten Cyclohexan-1,4-diaminderivats gemäß der allgemeinen Formel I,



I

25

, worin

PCT/EP02/05051: geänderte Patentansprüche 38 bis 42; 23.07.2003

15

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-8}$ bedeuten,

mit R^6 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^3 ausgewählt ist aus C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus H, C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert oder $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^9$

mit $X = O$ oder S ,

32
29

mit R^7 ausgewählt aus H, C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

mit R^8 ausgewählt aus H, C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert oder

die Reste R^7 und R^8 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-8}$ bedeuten,

mit R^{10} ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

mit R^9 ausgewählt aus C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

PCT/EP02/05051: geänderte Patentansprüche 31 bis 42: 23.07.2003

17

R^5 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$.

mit $Y = O, S$ oder H_2 .

mit R^{11} ausgewählt aus

H , C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder $C(O)O$ - C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^{12} ausgewählt aus

H , C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

oder R^4 und R^5 zusammen einen Heterocyclus mit zwischen 3 und 8 Atomen im Ring bilden, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, der gegebenenfalls mit weiteren Ringen kondensiert sein kann,

gegebenenfalls in Form seines Racemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis;

in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz,

PCT/EP02/05051: neilinderte Patentansprüche 38 bis 42: 23.07.2003

18

allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Schwierigkeiten
(als Nootropikum), Entzugserscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder
Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen,
cardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus,
5 Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter
Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettleber, lokomotorischen Störungen,
Diarrhoe, Kachexie, Häminkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum
oder Anästhetikum, bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem
Anästhetikum, zur Diurese oder Antinatriurese und/oder Anxiolyse.

10

28
30

Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina

La presente invención se refiere a derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos y el empleo de los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina para preparar medicamentos.

El heptadecapéptido nociceptina es un ligando endógeno del receptor ORL1 (semejante a receptor de opioide) (Meunier et al., Nature 377, 1995, Págs. 232-535) que pertenece a la familia de los receptores de opioide y se encuentra en muchas regiones del cerebro y de la médula espinal (Mollereau et al., FEBS Letters, 341, 1994, Págs. 33-36, Darland et al., Trends in Neurosciences, 21, 1998, Pág. 215-221). El péptido se caracteriza por una gran afinidad (con un valor K_d de cerca de 56 pM (Ardati et al., Mol. Pharmacol. 51, Págs. 818-824) y una gran selectividad para el receptor ORL1. El receptor ORL1 es homólogo de los receptores de opioide μ , κ y δ y la secuencia de aminoácidos del péptido nociceptina muestra una gran semejanza con los péptidos de opioide conocidos. La activación del receptor por la nociceptina conduce, mediante el acoplamiento con proteínas G_{12} , a una inhibición de la adenilato ciclasa (Meunier et al., Nature 377, 1995, Pág. 532-535). También en el plano celular se observan semejanzas funcionales de los receptores de opioide μ , κ y δ con el receptor ORL1 en cuanto a la activación del canal de potasio (Matthes et al., Mol. Pharmacol. 50, 1996, Pág. 447-450; Vaughan et al., Br. J. Pharmacol. 117, 1996, Págs. 1609-1611) y a la inhibición de los canales de calcio tipo L, N y P/Q (Conner et al., Br. J. Pharmacol. 118, 1996, Págs. 205-207; Knoflach et al., J. Neuroscience 16, 1996, Págs. 6657-6664).

El péptido nociceptina muestra, después de su aplicación intercerebroventricular, una actividad pronociceptiva e hiperalgésica en varios modelos animales (Reinacheld et al., Science 270, 1995, Págs. 792-794; Hara et al., Br. J. Pharmacol. 121, 1997, Págs. 401-408). Estos hallazgos pueden explicarse como supresión de la analgesia inducida por estrés (Mogil et al., Neurosci. Letters 214, 1996, Págs. 131-134, así como Neuroscience 75, 1996, Pág. 333-337). En este respecto también se pudo establecer una actividad ansiolítica de la nociceptina

(Jenck et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858).

Por otro lado, también se pudo demostrar un efecto antinociceptivo de la nociceptina, en especial después de la aplicación intratecal. La nociceptina suprime la actividad estimulada por kainato o glutamato de neuronas de raíz posterior de ganglios (Shu et al., *Neuropeptides*, 32, 1996, 567-571) o las neuronas de la médula espinal estimuladas por glutamato (Faber et al., *Br. J. Pharmacol.*, 119, 1996, Págs. 189-190); Tiene influencia antinociceptiva en la prueba de agitación de cola del ratón (King et al., *Neurosci. Lett.*, 223, 1997, 113-116), en el modelo de reflejo flexor en las ratas (Xu et al., *NeuroReport*, 7, 1996, 2092-2094) y en la prueba con formalina en ratas (Yamamoto et al., *Neuroscience*, 81, 1997, Págs. 249-254). En modelos para dolores neuropáticos también se pudo determinar un efecto antinociceptivo de la nociceptina (Yamamoto y Nozaki-Taguchi, *Anesthesiology*, 87, 1997), que por ahora es interesante, porque el efecto de la nociceptina disminuye por la axotomía de los nervios espinales. Esto es contrario a los opioides clásicos, cuyo efecto, bajo estas condiciones, aumenta (Abdulla y Smith, *J. Neurosci.*, 18, 1998, Págs. 9685-9694).

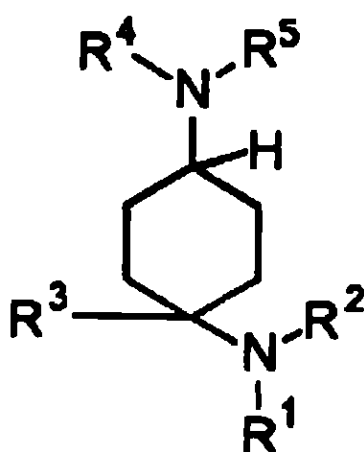
El receptor ORL1 además toma parte en la regulación de otros procesos fisiológicos y patofisiológicos. Estos son, entre otros, aprendizaje y formación del pensamiento (Sandin et al., *Eur. J. Neurosci.*, 9, 1997, Págs. 194-197; Manabe et al., *Nature*, 394, 1997, Pág. 577-581), activación del oído (Nishi et al., *EMBO J.*, 16, 1997, Pág. 1858-1864), la absorción de alimentos (Pomonis et al., *NeuroReport*, 8, 1996, Págs. 369-371), la regulación de la presión sanguínea (Gumusel et al., *Life Sci.*, 60, 1997, Págs. 309-312), la epilepsia (Gutiérrez et al., Abstract 536.18, *Society for Neuroscience*, Vol. 24, 28ª Reunión Anual, Los Angeles, 7 a 12 de noviembre de 1998) y diuresis (Kapista et al., *Life Sciences*, 60, 1997, PL 15-21). En un artículo de reseña de Calo et al. (*Br. J. Pharmacol.*, 19, 2000, 1261-1283) se presenta una perspectiva de las indicaciones o procesos biológicos en los que el receptor ORL-1 desempeña un papel o que con gran probabilidad podría desempeñarlo. Se nombran, entre otros: analgesia, estimulación y regulación de la absorción de nutrientes, influencia sobre μ -agonistas como morfina, tratamiento de síntomas de desvanecimiento, reducción de potencial de adicción a morfina, ansiólisis, modulación de la actividad motora,

perturbaciones del pensamiento, serotonina y dopamina, y con ello enfermedades neurodegenerativas, influencia sobre el sistema cardiovascular, pérdida de la erección, diuresis, antinatriuresis, retención de electrolitos, presión arterial, enfermedades de retención de agua, motilidad intestinal (diarrea), efectos
 5 relajantes sobre las vías respiratorias, micción refleja (incontinencia urinaria). Además se describe el empleo de agonistas y antagonistas como anoréticos, analgésicos (también en coadministración con opioides) o nootrópicos.

En consecuencia se multiplican las posibilidades de empleo de compuestos que
 10 se enlazan con el receptor ORL1 y lo activan o lo inhiben.

El objetivo de la presente invención fue poner a disposición medicamentos que influyan sobre el sistema de receptor ORL1 de nociceptina y en consecuencia para
 15 medicamentos especiales para el tratamiento de las distintas enfermedades relacionadas con este sistema, de acuerdo con el estado de la técnica, o que sean adecuados para administrarse en las indicaciones allí mencionadas.

Un objetivo de la invención son en consecuencia los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina con la fórmula general I, que en adelante se llamarán
 20 grupo de compuestos (A)



I

, en donde

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan 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; anilo o heteroanilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o anilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroanilo enlazados a través de alquileo C_{1-3} , cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, en donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$,

con R^6 seleccionado 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; anilo o heteroanilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, o anilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroanilo enlazado a través de un alquileo C_{1-3} , cada uno sustituido una o más veces o no sustituido;

R^3 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; anilo, heteroanilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroanilo, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, y cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

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 $C(X)R^7R^8$, $C(X)OR^8$, $S(O_2)R^8$

siendo $X = O$ o S ,

con R^7 seleccionado 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; anilo, heteroanilo, cada uno no sustituido o sustituido

una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, sustituido o no sustituido, y cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

5 con R^6 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

10

con R^{10} seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno saturado o no saturado, o arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, y enlazado a través de un alqueno C_{1-3} ;

15

con R^9 seleccionado entre alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo, heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, y enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

20

25

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-CHR^{11}R^{12}$, $CHR^{11}-CHR^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CHR^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2CH_2R^{12}$ o $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$,

30

siendo $Y = O, S$ o H_2 ,

con R^{11} seleccionado entre

H, alquilo C₁₋₇ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o C(O)O-alquilo C₁₋₈, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una más veces o no sustituido;

5

y con R¹² seleccionado entre

H; cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

10

o bien R⁴ y R⁵ forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que según el caso puede condensarse con otros anillos,

15

con la condición que

- cuando R³ sea fenilo sustituido o no sustituido y cuando al menos uno de R¹ o R² es H o alquilo C₁₋₈, R⁴ no debe ser alquilo, y R⁴ y R⁵ no deben formar juntos un heterociclo,

20

o bien

- cuando R³ sea fenilo no sustituido y R¹ y R² representan juntos (CH₂)₃ y R⁴ se seleccione entre H o alquilo C₁₋₈, entonces Y no sea O ni S, y R⁵ no sea alquilo C₁₋₈,

25

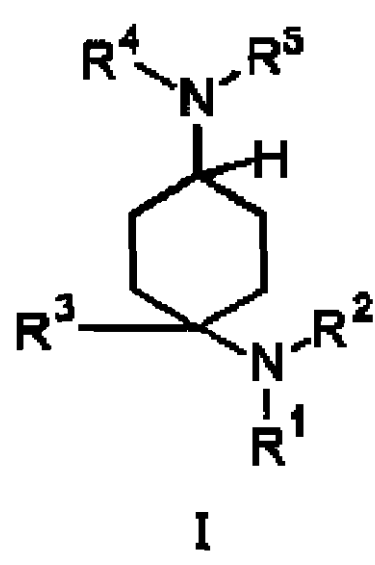
según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

30

en forma pura o en forma de sus ácidos o de sus bases o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles o las sales de ácidos cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos.

38

Una tarea más de objetivo para resolver de la invención son los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina con la fórmula general I, que en adelante se denominarán grupo de compuestos (B),



, en donde

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan 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 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, y enlazado a través de un alquileno C_{1-3} ; en donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representen $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

donde R^6 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 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, y enlazado a través de un alquileno C_{1-3} ;

5 R^3 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, y enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

10 R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$ o $C(X)SR^9$, $S(O_2)R^9$,

siendo $X = O$ o S

15 con R^7 seleccionado 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;

20 con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o

25 los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$,

30 con R^{10} seleccionado 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 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} ;

con R^9 seleccionado 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 saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

R^5 se selecciona entre 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 $Y = O, S$ o H_2 ,

con R^{11} seleccionado entre

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y con R^{12} seleccionado entre

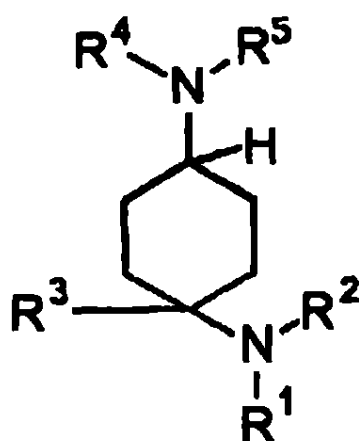
cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial los enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

en forma pura o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o

cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos.

Una tarea más de objetivo para resolver con la invención son los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina con la fórmula general I, que en adelante se denominarán grupo de compuestos (C),



I

, en donde

10

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan 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 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 sustituidos, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ; en donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

15

20

R^3 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, y enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no

sustituido;

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$ o $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$,

5

siendo $X = O$ o S ,

10

con R^7 seleccionado 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, y enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

15

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

20

o bien los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$,

25

con R^{10} seleccionado 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 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 alqueno C_{1-3} ;

30

con R^9 seleccionado 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;

5 R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , 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 $-C(Y)-CH_2CH_2CH_2R^{12}$,

siendo $Y = O, S$ o H_2 ,

10

con R^{11} seleccionado entre

15

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y con R^{12} seleccionado entre

20

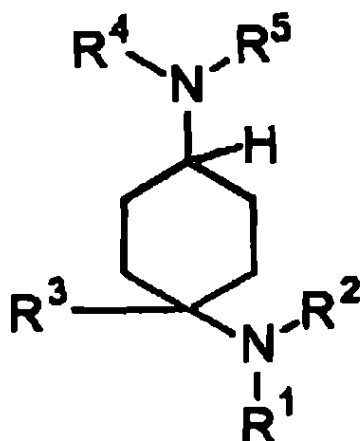
H; cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

25

según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos.

30

Una tarea más de objetivo para resolver con la invención son los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina con la fórmula general I, que en adelante se denominarán grupo de compuestos (D),



I

, en donde

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan 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; anilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o anilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileno C_{1-3} ; en donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

con R^6 seleccionado 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; anilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o anilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, y enlazado a través de un alquileno C_{1-3} ;

R^3 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; heteroarilo, no sustituido o sustituido una o más veces; anilo,

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

5 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 $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$,

siendo $X = O$ o S ,

10

con R^7 seleccionado 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 o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, y enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

15

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien

20

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

25

con R^{10} seleccionado 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 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 alqueno C_{1-3} ;

30

con R^9 seleccionado 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;

5

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

10

siendo $Y = O, S$ o H_2 ,

con R^{11} seleccionado entre

15

H , alquilo C_{1-7} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

20

y con R^{12} seleccionado entre

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

25

o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que según el caso puede estar condensado con otros anillos,

30

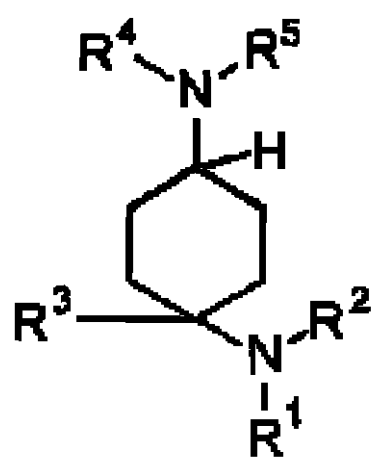
de acuerdo con el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezcla de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus

85
47

sales, en especial de sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos.

5 Una tarea más de objetivo para resolver de la invención son los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina con la fórmula general I, que en adelante se denominarán grupo de compuestos (E),



I

, en donde

10

los grupos R¹ y R² forman juntos un anillo y representan CH₃CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₅,

15

con R⁶ seleccionado entre H; alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₅, 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 bien arilo, cicloalquilo C₃₋₅ o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileno C₁₋₅;

20

R³ se selecciona entre alquilo C₁₋₅ o cicloalquilo C₃₋₅, 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 C₃₋₅ o heteroarilo, cada uno no sustituido o

sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

5 R⁴ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o C(X)R⁷, C(X)NR⁷R⁸, C(X)OR⁸, C(X)SR⁸, S(O₂)R⁸

siendo X = O o S.

10

con R⁷ seleccionado entre H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; anillo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anillo, cicloalquilo C₃₋₆ o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

15

con R⁸ seleccionado entre H, alquilo C₁₋₄, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien

20

los grupos R⁷ y R⁸ formen juntos un anillo y representan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆,

25

con R¹⁰ seleccionado entre H; alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; anillo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o anillo, cicloalquilo C₃₋₆ o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileno C₁₋₃;

30

con R⁹ seleccionado entre alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, cada uno

5 saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; anilo o heteroanilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anilo, cicloalquilo C₃₋₆ o heteroanilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

10 R⁵ se selecciona entre cicloalquilo C₃₋₆, anilo o heteroanilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; -CHR¹¹R¹², -CHR¹¹-CH₂R¹², -CHR¹¹-CH₂-CH₂R¹², -CHR¹¹-CH₂-CH₂-CH₂R¹², -C(Y)R¹², -C(Y)-CH₂R¹², -C(Y)-CH₂-CH₂R¹² o -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R¹²

siendo Y = O, S o H₂,

15 con R¹¹ seleccionado entre

20 H, alquilo C₁₋₇ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o C(O)O-alquilo C₁₋₆, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y con R¹² seleccionado entre

25 cicloalquilo C₃₋₆, anilo o heteroanilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

o bien R⁴ y R⁵ forman juntos un heterociclo con entre 3 y 9 átomos en el anillo, saturado o no saturado; sustituido una o más veces, que según el caso puede estar condensado con otros anillos más,

30 según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

en forma aislada o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en especial las sales fisiológicamente admisibles, o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos.

5

Todos estos compuestos o grupos de compuestos de acuerdo con esta invención muestran un notable enlazamiento con el receptor ORL1.

Los compuestos que tienen determinada relación con los compuestos presentados aquí se conocen en las siguientes descripciones:

10

- Las patentes relacionadas US 4,460,604, US 4,447,454 y US 4,113,868 (Lednicer et al.). En ellas se describieron los compuestos mencionados como con efecto analgésico, sin mencionar la relación con el receptor ORL1.
- 15 • La patente US 5,304,479 (Lin et al.). Los compuestos que allí se describen son para agregar en sistemas de pruebas analíticas para determinar la fenciclidina (PCP, *phencyclidin*), en especial en fluidos corporales, sin mencionar la relación con el receptor ORL1.
- De Costa et al., J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1(1992), 1671-80. Los compuestos se mencionan en relación con la síntesis de ligandos irreversibles en el sitio de reabsorción de dopamina, sin mencionar la relación con el receptor ORL1.

20

En el sentido de esta invención se entiende por grupo alquilo o cicloalquilo, hidrocarburos saturados y no saturados (pero no aromáticos), ramificados, no ramificados y cíclicos que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o más veces. En este respecto, alquilo C₁₋₂ representa alquilo C1 o C2; alquilo C₁₋₃ representa alquilo C1, C2 o C3; alquilo C₁₋₄ representa alquilo C1, C2, C3 o C4; alquilo C₁₋₅ representa alquilo C1, C2, C3, C4 o C5; alquilo C₁₋₆ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6; alquilo C₁₋₇ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7; alquilo C₁₋₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8; alquilo C₁₋₁₀ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10; y alquilo C₁₋₁₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Además, cicloalquilo C₃₋₄ representa cicloalquilo C3 o C4; cicloalquilo C₃₋₅ representa cicloalquilo C3, C4 o C5; cicloalquilo C₃₋₆ representa

25

30

54
51

cicloalquilo C3, C4, C5 o C6; cicloalquilo C₃₋₇ representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6 o C7; cicloalquilo C₃₋₈ representa cicloalquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8; cicloalquilo C₄₋₆ representa cicloalquilo C4, C5 o C6; cicloalquilo C₄₋₇ representa cicloalquilo C4, C5, C6 o C7; cicloalquilo C₅₋₆ representa cicloalquilo C5 o C6 y cicloalquilo C₆₋₇ representa cicloalquilo C5, C6 o C7. En relación con cicloalquilo, el término abarca también cicloalquilos saturados en los que uno o 2 átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo, S, N u O. Bajo el término cicloalquilo están sin embargo también cicloalquilos no saturados una o más veces, de preferencia una vez, sin heteroátomo en el anillo, siempre y cuando el cicloalquilo no forme un sistema aromático. De preferencia, los grupos alquilo o cicloalquilo son metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y también adamantilo, CHF₂, CF₃ o CH₂OH, así como pirazolinona, oxopirazolinona, [1,4]dioxano o dioxolano.

Con respecto a los términos alquilo y cicloalquilo se debe entender, siempre y cuando no se defina especialmente otra cosa, por sustituido, de acuerdo con esta invención, la sustitución de al menos un (según el caso también varios) átomo(s) de hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, donde por "sustituido más veces" o "sustituido" se debe entender una sustitución múltiple, que la sustitución se hace tanto en átomos distintos como en el mismo átomo, con sustituyentes iguales o distintos; por ejemplo, triple en el mismo átomo de C, como en el caso del CF₃, o bien en varios lugares, como en el caso de -CH(OH)-CH=CHCHCl₂. Los sustituyentes especialmente preferidos son en este caso F, Cl y OH. En relación con cicloalquilo, el átomo de hidrógeno también puede estar sustituido por O-alquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; en especial por metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, CF₃, metoxi o etoxi.

Por el término (CH₂)₃₋₆ se debe entender -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; por (CH₂)₁₋₄ se debe entender -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; por (CH₂)₄₋₆ se debe entender -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; etc.

Por un grupo arilo se debe entender sistemas de anillo con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomo, en sólo uno de los anillos. Como ejemplos están fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetrelinilo o linderilo, en especial 9H-fluorenilo o antracenilo, que pueden estar no sustituidos o sustituidos una o más veces.

Por un grupo heteroarilo se deben entender sistemas heterocíclico con al menos un anillo no saturado, que contienen uno o varios heteroátomos del grupo del nitrógeno, oxígeno y/o azufre, y que también pueden estar sustituidos una o más veces. Los ejemplos del grupo de los heteroarilos son furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, carbazol, indol y quinazolina.

Se entiende en relación con arilo y heteroarilo, por sustituido, la sustitución del arilo o heteroarilo con R^{22} , OR^{22} , un halógeno, de preferencia F y/o Cl, un CF_3 , un CN, un NO_2 , un $NR^{23}R^{24}$, un alquilo C_{1-6} (saturado), un alcoxi C_{1-6} , un cicloalcoxi C_{3-6} , un cicloalquilo C_{3-6} o un alquileo C_{2-6} .

El grupo R^{22} representa H, un alquilo C_{1-10} , de preferencia un alquilo C_{1-6} , un arilo o heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo enlazado a través de un alquilo C_{1-3} , saturado o no saturado o a través de un grupo alquileo C_{1-3} , donde estos grupos arilo y heteroarilo no deben estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo,

los grupos R^{23} y R^{24} , iguales o distintos, representan H, alquilo C_{1-10} , de preferencia alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo o arilo o heteroarilo enlazados a través de un alquilo C_{1-3} saturado o no saturado, o de un grupo alquileo C_{1-3} , donde esos grupos arilo y heteroarilo no deben estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo,

o bien los grupos R^{23} y R^{24} representan juntos $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{25}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$, y

el grupo R²⁵ representa un alquilo C₁₋₁₀, de preferencia un alquilo C₁₋₆, o un grupo arilo o heteroarilo, o un alquilo C₁₋₃, saturado o no saturado, o un grupo arilo o heteroarilo enlazado a través de un grupo alquileo C₁₋₃, donde ese grupo arilo y heteroarilo no deben estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo.

Bajo el término sal se debe entender aquella forma de la sustancia activa de acuerdo con esta invención en la que toma una forma iónica, o está cargada, y está acoplada con un ion contrario (un catión o un anión), o bien se encuentra en solución. A este respecto se debe entender también complejos de la sustancia activa con otras moléculas e iones, en especial complejos que están acomplejados mediante efectos de intercambio iónico. En especial se debe entender (y esta es también una forma preferida de presentación de esta invención) sales fisiológicamente admisibles, en especial sales fisiológicamente admisibles con cationes o bases y sales fisiológicamente admisibles con aniones o ácidos, o también una sal preparada con un ácido fisiológicamente admisible o con un catión fisiológicamente admisible.

Bajo el término sal fisiológicamente admisible con aniones o ácidos se debe entender, en el sentido de esta invención, sales de al menos uno de los compuestos de acuerdo con esta invención, principalmente, por ejemplo, protonada en el nitrógeno, como catión, con al menos un anión que sea fisiológicamente admisible en especial para su uso en humanos y/o mamíferos. En especial se debe entender en el sentido de esta invención, y en este respecto, que una sal preparada con un ácido fisiológicamente admisible, que es una sal de las sustancias activas presentes con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente admisibles, en especial para usarlas en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de sales fisiológicamente admisibles de algunos ácidos están las sales del: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1b8-benzo[2]isotiazol-3-ona (ácido secárico), ácido monometilsebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 1-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetil-benzoico,

54

ácido α -adípico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. Se prefiere en especial la sal clorhidrato.

5 Bajo el término de sales preparadas con ácidos fisiológicamente admisibles se debe entender, en el sentido de esta invención, sales de las presentes sustancias activas con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente admisibles para emplearlas en humanos y/o mamíferos. Se prefiere en especial el clorhidrato. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente admisibles están: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido
10 acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido glutámico, 1,1-doso-1,2-dihidro1 λ^6 -benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -adípico, acetilglicina, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

15

Bajo el término de sal fisiológicamente admisible con cationes o bases se entiende, en el sentido de esta invención, sales de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención, principalmente con un ácido (desprotonado) como anión con al menos un catión, de preferencia inorgánico,
20 que sean fisiológicamente admisibles para su empleo en hombres y/o mamíferos. Se prefieren en especial las sales de los metales alcalinos y alcalinotérreos, y también de NH_4^+ , en especial también las sales de mono o disodio, de mono o dipotasio, de magnesio o de calcio.

25 Bajo el término de sal preparada con un catión fisiológicamente admisible se entiende, en el sentido de esta invención, sales de al menos uno de los presentes compuestos como anión, con al menos un catión inorgánico que sea fisiológicamente admisible para usarse en humanos y/o mamíferos. Se prefieren en especial las sales de los metales alcalinos y alcalinotérreos, aunque también de
30 NH_4^+ , sin embargo en especial de mono o disodio, de mono o dipotasio, de magnesio o de calcio.

En una forma preferida de presentación de los grupos de compuestos (A), (B) o (D), los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina se construyen de tal

modo que, en la fórmula I,

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; en donde R^1 y R^2 no deben ser H al mismo tiempo,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$,

con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-8} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

de preferencia

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; donde R^1 y R^2 no deben ser H ambos,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_{4-6}$.

en especial

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

En una forma de presentación especialmente preferida del grupo de compuestos (E), los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina se construyen de tal manera que, en la fórmula I:

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-8} , saturado o no saturado,

ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

de preferencia

5

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_{4-6}$,

en especial

10

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_5$.

En una forma preferida de presentación del grupo de compuestos (C), los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina están contruidos de tal manera que, en la fórmula I,

15

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H;

20

en especial

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre metilo o etilo.

25

En una forma preferida de presentación de los grupos de compuestos (A), (B) o (C), los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina se construyen de tal manera que, en la fórmula I,

30

R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} , saturado o no saturado, no ramificado, sustituido o no sustituido;

de preferencia

R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; cicloalquilo C_{5-6} , fenilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} saturado y no ramificado;

en especial

R^3 se selecciona entre fenilo, furilo, tiofenilo, ciclohexanilo, naftilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo o benzotiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, furilo o tiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} saturado no ramificado.

En una forma preferida de presentación del grupo de compuestos (D), los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina se construyen de tal manera que, en la fórmula I,

R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-6} 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, no ramificado, sustituido o no sustituido;

de preferencia

R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-6} , tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; cicloalquilo C_{5-6} , fenilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo,

58

furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

5 en especial

R^3 se selecciona entre furilo, tiofenilo, ciclohexanilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo o benzotiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, furilo o tiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} saturado y no ramificado.

En una forma preferida de presentación de todos los compuestos y grupos de compuestos anteriores, de acuerdo con la invención, los derivados de la ciclohexano-1,4-diamina están contruidos de tal manera que, de acuerdo con la fórmula I, R^4 es H.

En una forma preferida de presentación de todos los compuestos y grupos de compuestos de acuerdo con esta invención, los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina están contruidos de tal manera que, de acuerdo con la fórmula I,

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ o $S(O_2)R^9$ con $X = O$ o S .

25 de preferencia

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ o $C(X)OR^9$, con $X = O$,

30 en especial

R^4 se selecciona entre H o $C(O)R^7$; de preferencia con R^7 seleccionado entre

H o alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

de preferencia

3

H o alquilo C_{1-3} saturado, no sustituido, ramificado o no ramificado;

en especial CH_3 .

- 10 En una forma preferida de presentación de los grupos de compuestos (A), (D) o (E), los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina están contruidos de tal modo que, de acuerdo con la fórmula I

15

R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturados o no saturados; sustituidos o no sustituidos, de preferencia con entre 5 y 7 átomos en el anillo, donde junto al N obligatorio hay de 0 a 1 heteroátomos más, seleccionados entre N, S u O en el anillo;

20

donde el heterociclo formado con R^4 y R^5 juntos, según el caso puede estar condensado con otros anillos más,

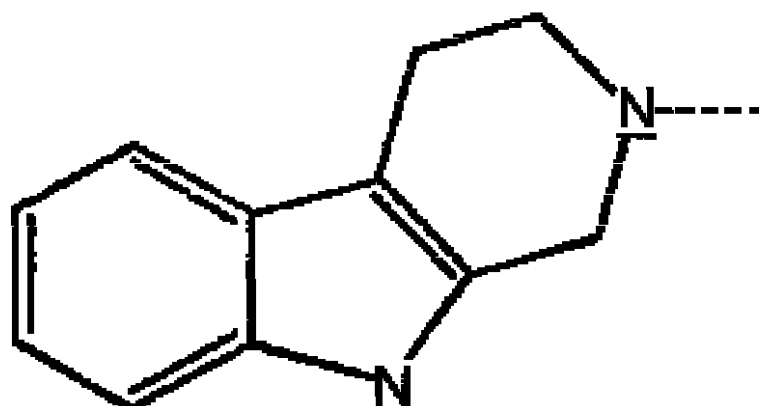
25

de preferencia con anillos aromáticos y/o heteroaromáticos, donde esos anillos pueden estar condensados con otros anillos aromáticos y/o heteroaromáticos,

30

en especial el heterociclo formado con R^4 y R^5 está condensado con uno o dos anillos más,

de preferencia el heterociclo formado con R^4 y R^5 está condensado con otros dos anillos más de tal modo que R^4 y R^5 juntos representan



En una forma preferida de presentación de los grupos de compuestos (A), (D) o (E), los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina están contruidos de tal modo que, en la fórmula I,

R^4 se selecciona entre H o alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

de preferencia

entre H o alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

en especial

entre H o alquilo C_{1-3} saturado, no ramificado y no sustituido.

En una forma preferida de presentación de todos los compuestos y grupos de compuestos mencionados de acuerdo con esta invención, los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina están contruidos de tal manera que, en la fórmula I,

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

de preferencia

R^5 se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodiosolanilo, 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, ftalazinilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

en especial

R^5 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.

En una forma especialmente preferida más de todos los compuestos y grupos de compuestos anteriores de acuerdo con esta invención, los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina están contruidos de tal manera que, en la fórmula I

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

siendo $Y = O, S$ o H_2

de preferencia

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

siendo $Y = O$ o S ,

85
62

de preferencia

5 R^5 se selecciona entre $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$ o $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

siendo $\text{Y} = \text{O}$

Con referencia a esta forma de presentación, se prefiere en especial que

10

R^{11} se seleccione entre

15

H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

de preferencia

20

H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-2} saturado, no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

en especial

25

H, CH_3 , C_2H_5 y $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_3$

y/o también se prefiere en especial que

30

R^{12} se selecciona entre ciclosilquilo C_{2-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

de preferencia que

R¹² se seleccione entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexil , 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-dihidroacenaftilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

en especial que

R¹² se seleccione 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.

Además se prefiere especialmente que los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina se seleccionen en especial entre el siguiente grupo:

- clorhidrato de N'-bencil-N,N-dimetil-1-fenilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- clorhidrato de N'-bencil-N,N-dimetil-1-fenilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- clorhidrato de 1,N'-dibencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- clorhidrato de 1,N'-dibencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- clorhidrato de N-(4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexil)-N-propil benzamina

- clorhidrato de N,N-dimetil-1-fenil-N'-propil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 5 • clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-N-propil-benzamida, diastereómero no polar
- clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-N-propil-benzamida, diastereómero polar
- 10 • clorhidrato de 1,N'-dibencil-N,N,N'-trimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- clorhidrato de 1,N'-dibencil-N,N,N'-trimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- 15 • clorhidrato de N-(4-bencil-4-diamino-ciclohexil)-N-metil-benzamida, diastereómero polar
- clorhidrato de N-(4-bencil-4-diamino-ciclohexil)-N-etil-benzamida,
- 20 diastereómero polar
- dihidroclorhidrato de 1-bencil-N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina
- 25 • 1-bencil-N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- clorhidrato de 1-bencil-N'-indano-5-ilo-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina
- 30 • clorhidrato de 1-bencil-N'-indano-1-ilo-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina
- diclorhidrato de 1-bencil-N'-indano-1-ilo-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis-trans

- N'-indano-1-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina
- N'-(1H-indol-5-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina
- 5 • N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 10 • N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- 15 • N'-indano-5-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 20 • N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- 25 • N'-[2-(5-benciloxi-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- diclorhidrato de N'-(9H-fluoren-1-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano 1,4-diamina
- 30

- diclorhidrato de N'-(9H-fluoren-9-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- 1-bencil-N'-(9H-fluoren-9-ilo)-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina
- 5 • 1-bencil-N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- N,N-dimetil-N'-(1-metil-1H-indol-3-ilometil)-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- 10 • N,N-dimetil-N'-(1-metil-1H-indol-3-ilometil)-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- 15 • diclorhidrato de N'-(2-benzo[b]tiofen-3-ilo-etil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- diclorhidrato de N'-2(benzo[b]tiofen-3-ilo-etil)-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- 20 • diclorhidrato de N'-acenaften-1-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- diclorhidrato de N'-acenaften-1-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 25 • clorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-5-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 30 • clorhidrato de N'-benzotiazol-5-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- diclorhidrato de N'-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar

67

- diclorhidrato de N'[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 5 • diclorhidrato de N'-adamantano-2-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina
- diclorhidrato de N'-(9-etil-9H-carbazol-3-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 10 • clorhidrato de N'-(3H-benzotriazol-5-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- clorhidrato de N'-(3H-benzotriazol-5-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- 15 • diclorhidrato de N'-(9H-fluoreno-9-ilo)-N,N-dimetil-1-tiofen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- 20 • diclorhidrato de N'-ciclooctil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina
- diclorhidrato de N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 25 • diclorhidrato de N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- diclorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-3-ilometil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 30 • diclorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-3-ilometil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- clorhidrato de N'-antraceno-2-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-

diamina, diastereómero no polar

- diclorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-3-ilometil-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 5 • diclorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-3-ilometil-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- 10 • diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-naftalen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 15 • diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- 20 • diclorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo)-propionato de metilo, diastereómero no polar
- diclorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo)-propionato de metilo, diastereómero polar
- 25 • diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-naftalen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 30 • N'-benzo[1,3]dioxol-5-ilometil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- diclorhidrato de N'-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar

- diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N,N'-trimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 5 • diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N,N'-trimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- diclorhidrato de N,N-dimetil-N'-[2-(7-metil-1H-indol-3-ilo)-etil]-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 10 • diclorhidrato de N,N-dimetil-N'-[2-(7-metil-1H-indol-3-ilo)-etil]-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- diclorhidrato de N'-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 15 • diclorhidrato de N'-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- 20 • diclorhidrato de N'-acenaften-5-ilometil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-3il]-N,N-dimetil-1-tiofen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 25 • diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-3il]-N,N-dimetil-1-tiofen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- diclorhidrato de N'-[2-(7-benciloxi-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar.
- 30 • diclorhidrato de NO-ciclooctil-N,N-dimetil-1-tiofen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

- diclorhidrato de N'-adamantano-2-ilo-N,N-dimetil-1-flofen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 5 • diclorhidrato de 3-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-etil]-1H-indol-5-ol, diastereómero no polar
- diclorhidrato de 3-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-etil]-1H-indol-5-ol, diastereómero polar
- 10 • diclorhidrato de N'-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- diclorhidrato de N'-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 15 • diclorhidrato de N,N-dimetil-N'-[2-(5-metil-1H-indol-3-ilo)-etil]-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- diclorhidrato de N,N-dimetil-N'-[2-(5-metil-1H-indol-3-ilo)-etil]-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- 20 • diclorhidrato de dimetil-[1-fenil-4-(1,3,4,9-tetrahidro-b-carbolin-2-ilo)-ciclohexil]-amina
- 25 • clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-acetamida, diastereómero no polar
- diclorhidrato del éster metílico del ácido 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)-propiónico, diastereómero no polar
- 30 • clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-N-(3-fenil-propil)-acetamida, diastereómero no polar

71

- diclorhidrato del éster metílico del ácido 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)-propiónico, diastereómero no polar

3 • clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-2-(1H-indol-3-ilo)-acetamida

- diclorhidrato del éster metílico del ácido 2-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo)-propiónico, diastereómero no polar

10

- clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilo)-acetamida, diastereómero no polar

según el caso también en forma de sus racematos, de los estereoisómeros mencionados puros, u otros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o de diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

15

según el caso también en forma de los ácidos o de las bases, o en forma de otras sales, en especial de sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos.

20

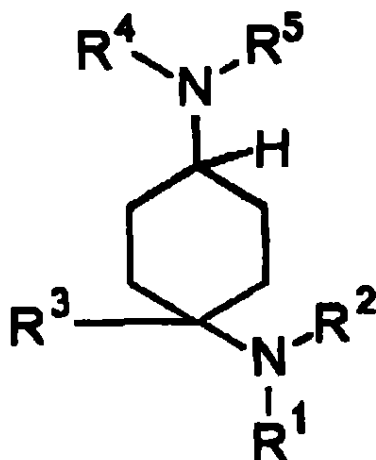
Las sustancias de acuerdo con esta invención son toxicológicamente inocuas, de modo que son adecuadas como principios activos farmacéuticos en medicamentos.

25

Un objetivo más de la presente invención son, por consiguiente, los medicamentos que contengan cuando menos un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina del siguiente grupo denominado (F) de compuestos, de acuerdo con la fórmula general I,

30

25
72



I

, en la cual

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-8} o
 5 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; arilo o heteroarilo,
 cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8}
 10 o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido,
 enlazado a través de un alquileo C_{1-3} , en donde R^1 y R^2 no deben ser
 ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan
 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

15 con R^6 seleccionado 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 sustituido una
 o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo,
 20 cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a
 través de un alquileo C_{1-3} ;

R^3 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_{3-6} 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;

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 $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$

siendo $X = O$ o S ,

con R^7 seleccionado entre H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} 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;

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$,

siendo R^{10} seleccionado entre H; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

con R^9 seleccionado 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;

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ o $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

siendo $\text{Y} = \text{O}$, S o H_2 ,

estando R^{11} seleccionado entre

H , alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y con R^{12} seleccionado entre

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

o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, y son saturados o no saturados, sustituidos una o más veces o no sustituidos, que según el caso pueden estar condensados con otros anillos más,

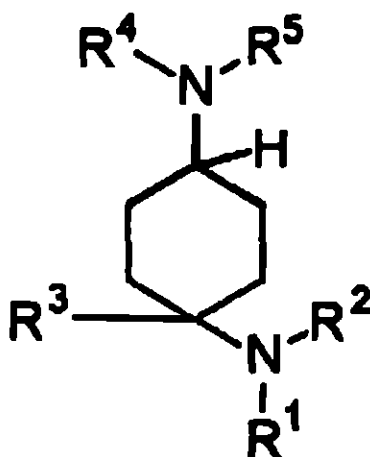
con la condición que:

75

- cuando R^3 sea fenilo sustituido o no sustituido, y al menos uno de R^1 o R^2 sea H o alquilo C_{1-8} , R^4 no debe ser alquilo y R^4 y R^5 no deben formar juntos un heterociclo,

- 5 según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial las sales fisiológicamente admisibles o sales de ácidos o
- 10 cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, así como, según el caso, materiales aditivos y/o coadyuvantes, y/o según el caso, de otras sustancias activas.

- 15 Todavía un objetivo más de la invención son medicamentos que contengan al menos un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina del siguiente grupo de compuestos denominado (G), con la fórmula general I,



I

, en los que

20

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno

sustituido una o más veces o no sustituido; en donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

5 o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

10 con R^5 seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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 v veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquieno C_{1-3} ;

15 R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; heteroarilo no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-6} 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;

20

R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$

25

siendo $X = O$ o S ,

30 con R^7 seleccionado entre H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, y sustituido o no sustituido;

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien

5

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

10

con R^{10} seleccionado 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o bien 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} :

15

con R^9 seleccionado 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;

20

25

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^2$ o $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$

30

siendo $Y = O, S$ o H_2 ,

con R^{11} seleccionado entre

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado,

8
78

sustituido una o más veces o no sustituido; o C(O)O-alkilo C₁₋₈ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

5 y con R¹² seleccionado entre

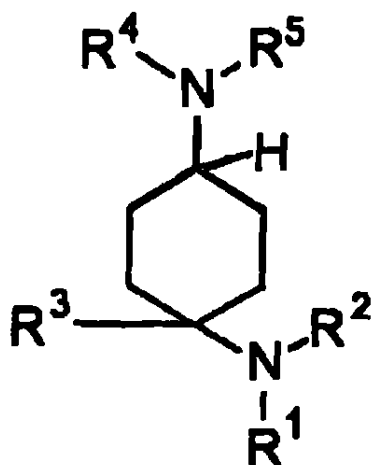
H; cicloalquilo C₃₋₆, anilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

10 o bien R⁴ y R⁶ forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, y son saturados o no saturados, sustituidos una o más veces, y el anillo, según el caso, puede estar condensado con otros anillos más,

según el caso en forma de sus racematos, de los estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

15 en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente aceptables, o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente aceptables; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, así como según el caso, conteniendo materiales aditivos y/o
20 coadyuvantes, y/o, según el caso, con otras sustancias activas.

Todavía un objetivo más de la Invención son medicamentos que contengan un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina del siguiente grupo, denominado
25 (H), de acuerdo con la fórmula general I,



I

en donde

5 R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$.

10 con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; anilo o heteroanilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o bien anilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroanilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido;

15 R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; anilo o heteroanilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroanilo, 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;

20

R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $\text{C}(\text{X})\text{R}^7$, $\text{C}(\text{X})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{C}(\text{X})\text{OR}^9$, $\text{C}(\text{X})\text{SR}^9$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^9$

85
80

siendo $X = O$ o S .

5

con R^7 seleccionado 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;

10

con R^6 seleccionado entre H , alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien

15

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

20

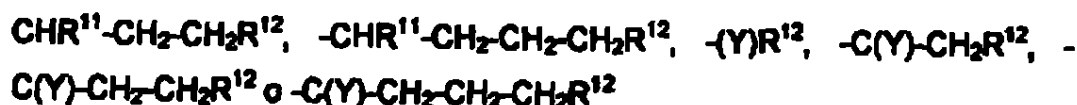
con R^{10} seleccionado entre H ; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido;

25

con R^8 seleccionado 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;

30

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, -



siendo Y = O, S o H₂

5

con R¹¹ seleccionado entre

H, alquilo C₁₋₇ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien C(O)O-alquilo C₁₋₆ saturado o no saturado, ramificado o sin ramificar, sustituido una o más veces o no sustituido;

10

y con R¹² seleccionado entre

15

H; cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido sustituido una o más veces.

o bien R⁴ y R⁵ forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que según el caso puede estar condensado con otros anillos más,

20

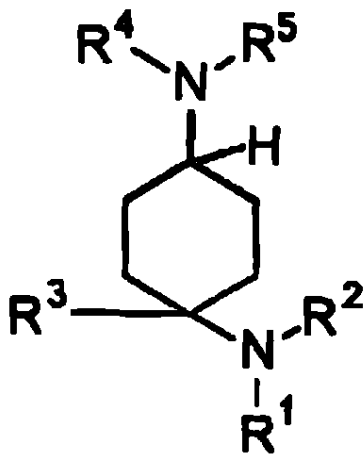
de acuerdo con el caso en forma de sus racematos, de los estereoisómeros puros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

25

en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, así como, según el caso, materias adecuadas de aditivos y/o coadyuvantes, y/o según el caso, de otras sustancias activas.

30

Todavía un objetivo más de esta invención son medicamentos que contengan cuando menos un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina del siguiente grupo de compuestos, denominado (J), de acuerdo con la fórmula general I,



I

, en donde

5 R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , 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 bien arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ; en donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

15 con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , 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 bien arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

20 R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , 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 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;

5 R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$ o $S(O_2)R^8$

siendo $X = O$ o S ,

10 con R^7 seleccionado 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 saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

15 con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien

20 los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$,

25 con R^{10} seleccionado 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileno C_{1-3} ;

30 con R^9 seleccionado 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;

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

10 siendo $Y = O, S$ o H_2 ,

con R^{11} seleccionado entre

15 H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien $C(O)O$ -alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y con R^{12} seleccionado entre

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

según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, 25 en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

en forma aislada o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en especial las sales fisiológicamente admisibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los 30 hidratos, así como según el caso, de sustancias aditivas y/o coadyuvantes adecuadas, y/o según el caso, otras sustancias activas más.

Los medicamentos preferidos de acuerdo con esta invención contienen al menos un derivado de la ciclohexano-1,4-diamina de uno de los grupos de compuestos

(F) o (G) de acuerdo con la fórmula I, en los que

5 R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; en el que R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

10 con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-8} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

de preferencia

15 R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; en donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

20 o bien los residuos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_{4-8}$.

en especial

25 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 $(CH_2)_5$.

Los medicamentos preferidos de acuerdo con esta invención contienen cuando menos un derivado de la ciclohexano-diamina 1,4 del grupo de compuestos (H) de acuerdo con la fórmula I, donde

30 R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no

saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

de preferencia

5

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_{4-5}$,

en especial

10

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_5$.

Los medicamentos preferidos de acuerdo con esta invención contienen cuando menos un derivado de la ciclohexano-1,4-diamina del grupo de compuestos (J) con la fórmula I, en la que

15

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-5} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; y R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

20

de preferencia

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; y en ellos R^1 y R^2 no deben ser

25

ambos H,

en especial

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre metilo o etilo;

30

o bien

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,

90
81

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$,

5 con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

de preferencia

10 R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(\text{CH}_2)_{4-6}$,

en especial

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(\text{CH}_2)_5$.

15 Los medicamentos preferidos de acuerdo con esta invención contienen al menos un derivado de la ciclohexano-1,4-diamina de los grupos de compuestos (F), (H) o (J) de acuerdo con la fórmula I, en el que

20 R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-6} heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

25 de preferencia

30 R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indenilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces y enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} saturado y

no ramificado;

en especial

- 5 R^3 se selecciona entre fenilo, furilo, tiofenilo, ciclohexanilo, naftilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo o benzotiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, furilo o tiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un
- 10 grupo alquilo C_{1-2} saturado y no ramificado.

Los medicamentos preferidos de acuerdo con esta invención contienen al menos un derivado de la ciclohexano-1,4-diamina del grupo de compuestos (G) de acuerdo con la fórmula I, en donde

- 15 R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo 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, no
- 20 ramificado, sustituido o no sustituido;

de preferencia

- 25 R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-6} , tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; cicloalquilo C_{5-6} , fenilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no
- 30 sustituido o sustituido una o más veces y enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} saturado y no ramificado;

en especial

5 R^3 se selecciona entre furilo, tiofenilo, ciclohexanilo, benzofuranilo, indolilo, Indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo o benzotiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, furilo o tiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} saturado y no ramificado.

10 Los medicamentos preferidos de acuerdo con esta invención contienen al menos un derivado de la ciclohexano-1,4-diamina de los grupos de compuestos (F), (), (H) o (J) de acuerdo con la fórmula I, en el que R^4 es H.

15 Los medicamentos preferidos de acuerdo con esta invención contienen al menos un derivado de la ciclohexano-1,4-diamina de los grupos de compuestos (F), (), (H) o (J) de acuerdo con la fórmula I, en el que R^4

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$, $S(O_2)R^9$, siendo $X = O$ o S ,

de preferencia

20 R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ o $C(X)OR^9$, siendo $X = O$,

en especial

25 R^4 se selecciona entre H o $(C(O)R^7$; de preferencia con R^7 seleccionado entre

H O alquilo C_{1-3} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

30

de preferencia

H; o alquilo C_{1-3} , saturado, no sustituido, ramificado o no ramificado;

de preferencia CH_3 .

Según la invención, otros medicamentos preferidos contienen al menos un derivado de la ciclohexano-1,4 diamina entre los grupos de compuestos (F), (G) o (H) de acuerdo a la fórmula 1 en la cual

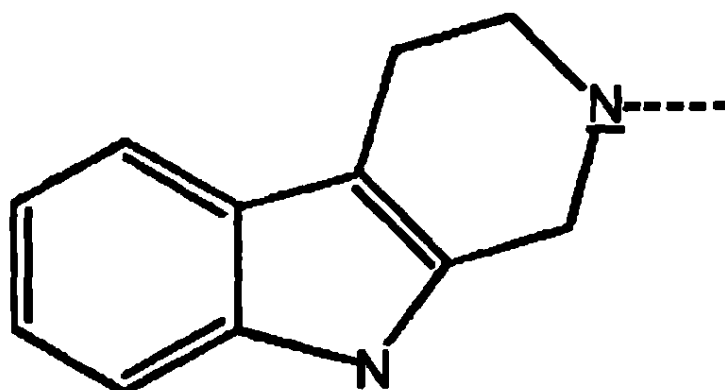
R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado; sustituido o no sustituido, de preferencia con entre 5 y 7 átomos en el anillo, donde junto al N obligatorio hay de 0 a 1 heteroátomo más, seleccionado entre N, S u O en el anillo;

donde el heterociclo formado con R^4 y R^5 juntos, según el caso puede estar condensado con otros anillos más,

de preferencia con anillos aromáticos y/o heteroaromáticos, donde esos anillos pueden estar condensados con otros anillos aromáticos y/o heteroaromáticos,

en especial el heterociclo formado con R^4 y R^5 está condensado con uno o dos anillos más,

de preferencia el heterociclo formado con R^4 y R^5 está condensado con otros dos anillos más de tal modo que R^4 y R^5 juntos representan



Los medicamentos preferidos de acuerdo con la invención contienen al menos un

derivado de la ciclohexano-1,4-diamina de los grupos de compuestos (F), (G) o (H), de acuerdo con la fórmula I, en los que

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,

de preferencia

H, alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

en especial

H, alquilo C_{1-3} saturado, no ramificado y no sustituido.

Los medicamentos preferidos de acuerdo con la invención contienen al menos un derivado de la ciclohexano-1,4-diamina de los grupos de compuestos (F), (G), (H) o (J) de acuerdo con la fórmula I, en donde

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

de preferencia

R^6 se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indolilo, niftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, flucrantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

en especial

5 R^5 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.

10 Los compuestos especialmente preferidos de acuerdo con la invención contienen al menos un derivado de la ciclohexano-1,4-diamina de los grupos de compuestos (F), (G), (H) o (J) de acuerdo con la fórmula I, en la que

15 R^5 se selecciona entre $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2CH_2CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2CH_2R^{12}$ o $-C(Y)-CH_2CH_2CH_2R^{12}$

siendo $Y = O, S$ o H_2

20 de preferencia

R^5 se selecciona entre $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$ o $-C(Y)-CH_2CH_2R^{12}$

25 siendo $Y = O$ o S ,

de preferencia

30 R^5 se selecciona entre $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$ o $-C(Y)-CH_2R^{12}$

siendo $Y = O$

En relación con el último grupo de medicamentos preferidos, se prefiere

especialmente que

R^{11} se seleccione entre

5 H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

10 de preferencia

H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-2} saturado, no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

15

en especial

H, CH_3 , C_2H_5 y $C(O)O-CH_3$.

20 y/o que

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

25 de preferencia que

30 R^{12} se seleccione 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-dihidroacenaftilo, pindinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido

una o más veces;

en especial que

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

10

- Los medicamentos de acuerdo con esta invención contienen al menos, junto al derivado sustituido de la ciclohexano-1-4-diamina de acuerdo con esta invención, aditivos y/o materiales auxiliares, así como también materiales de soporte, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes y pueden ser administrados como líquido en forma de medicamento inyectable, gotas o zumos, o como medicamento semisólido, en forma granulada, tabletas, pastillas, parches, cápsulas, emplastos o aerosoles. La elección de los materiales auxiliares, etc., así como las cantidades a emplear, dependen de la forma en que debe de ser aplicado el medicamento: oral, peroral, parenteral, intravenoso, intraperitoneal, intradérmico, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, como por ejemplo sobre la piel, la membrana mucosa o en los ojos. Para la aplicación oral son más adecuadas las preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, zumos y jarabes; para la aplicación parenteral, tópica e inhalativa son adecuadas soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles así como aspersiones. Los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con esta invención son adecuados para preparaciones de aplicación percutánea y se pueden aplicar en un depósito, en forma disuelta o en un emplasto, según el caso agregando medios dosificadores para penetración cutánea. Las formas de preparación de uso oral o percutáneo pueden liberar en forma retardada los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina. Principalmente los medicamentos de acuerdo con esta invención pueden seguirse preparando con otras sustancias activas conocidas por los especialistas.

La cantidad de sustancia activa aplicable a los pacientes varía, dependiendo del peso del paciente, de la clase de aplicación, del indicador y de la gravedad de la enfermedad. Normalmente se aplican un mínimo de 0,0005 hasta 1000 mg/kg, preferentemente 0,05 hasta 5 mg/kg de derivado de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con esta invención.

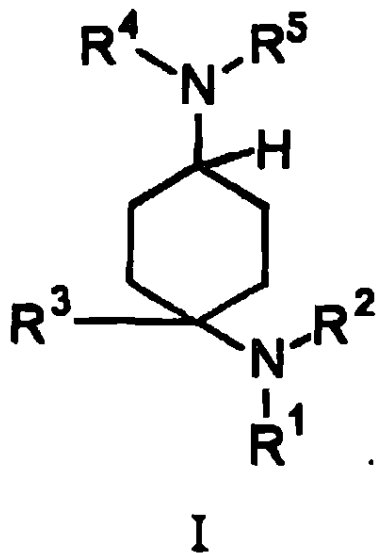
En todas estas formas del medicamento según la invención, es preferible en especial que contenga cuando menos alguna otra sustancia activa, en especial un opioide, preferentemente un opioide fuerte, especialmente morfina, o un anestésico, preferentemente hexobarbital o halotano.

En una forma preferente del medicamento, un derivado de la ciclohexano-1,4-diamina se encuentra en forma de diastereómero y/o enantiómero puro, como racemato o como mezcla no equimolar o equimolar de los diastereómeros y/o los enantiómeros.

Como se puede leer en la introducción al estado de la técnica, el receptor ORL1 se identifica en especial con el cuadro del dolor. Correspondientemente se pueden usar derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con esta invención, para preparar un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial en dolores agudos, neuropáticos o crónicos.

Por consiguiente, un objetivo más de la invención es el uso de los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina designados como grupo de compuestos (K), con la fórmula general I,

28
9/6



, en donde

5 R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, y
10 enlazado a través de un alquileno C_{1-3} ; en donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

15 donde R^6 se selecciona entre H; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, y
20 enlazado a través de un alquileno C_{1-3} ;

R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no

sustituido; ariilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; ariilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, y enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

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 $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$ o $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$,

siendo $X = O$ o S

con R^7 seleccionado 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; ariilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; ariilo, 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;

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$,

con R^{10} seleccionado 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; ariilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o ariilo, 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} ;

con R^9 seleccionado 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;

R^6 se selecciona entre 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 $Y = O, S$ o H_2 ,

con R^{11} seleccionado entre

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y con R^{12} seleccionado entre

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

o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que según el caso puede condensarse con otros anillos,

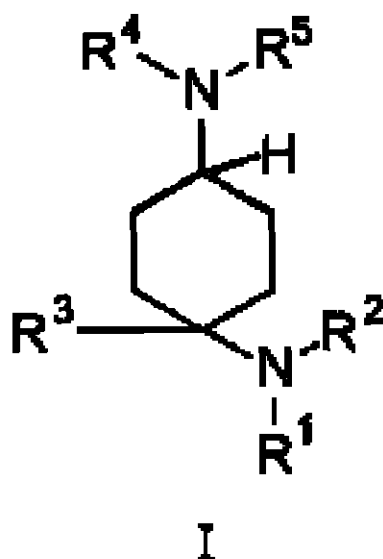
con la condición que

• cuando R^3 sea fenilo sustituido o no sustituido y cuando al menos uno de R^1 o R^2 sea H o alquilo C_{1-3} , R^4 no debe ser alquilo, y R^4 y R^5

no deben formar juntos un heterociclo,

según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en forma pura o en forma de sus ácidos o de sus bases o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles o las sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; para la elaboración de medicamentos para el tratamiento del dolor, en especial de dolores agudos, neuropáticos o crónicos.

Una objetivo más de la invención es, entonces, el uso de los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina, que en adelante se denominará grupo de compuestos (L) con la fórmula general I,



, en donde

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido,

enlazado a través de un alquileno C_{1-3} , en donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

con R^6 seleccionado 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; anillo o heteroarillo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o anillo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarillo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileno C_{1-3} ;

R^3 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; heteroarillo no sustituido o sustituido una o más veces; anillo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, y enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-8} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido cada uno no sustituido o $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$ o $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$,

siendo $X = O$ o S

con R^7 seleccionado 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; anillo o heteroarillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anillo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarillo, 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;

con R^6 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

con R^{10} seleccionado 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 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 grupo alquileo C_{1-3} ;

con R^9 seleccionado 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;

R^5 se selecciona entre 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 $Y = O, S$ o H_2 ,

con R^{11} seleccionado entre

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o

más veces o no sustituido;

y con R^{12} seleccionado entre

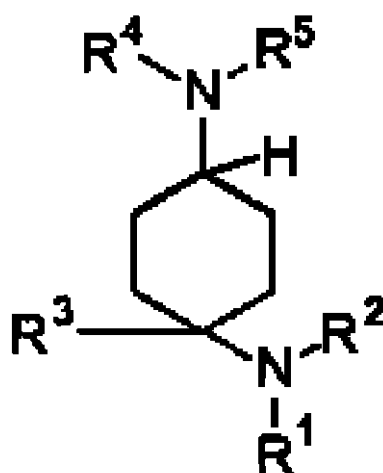
5 H; cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido,
10 que según el caso puede condensarse con otros anillos,

según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial los enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier
15 relación de mezcla;

en forma pura o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; para la elaboración de medicamentos para el tratamiento del dolor, en
20 especial de dolores agudos, neuropáticos o crónicos.

Una objetivo más de la invención es, por consiguiente, el uso de los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina con la fórmula general I, que en adelante se denominarán grupo de compuestos (M),
25



I

, en donde

- 5 R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$

- 10 donde R^6 se selecciona entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, y enlazado a través de un alquileo C_{1-5}

- 15 R^3 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, y enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;
- 20

R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o $\text{C}(\text{X})\text{R}^7$, $\text{C}(\text{X})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{C}(\text{X})\text{OR}^8$ o



siendo $X = O$ o S

5 con R^7 seleccionado entre H , alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-6} 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 no ramificado, sustituido o no sustituido;

10 con R^8 seleccionado entre H , alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o

15 los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

20 con R^{10} seleccionado entre H ; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

25 con R^9 seleccionado entre alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroaril , cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-3} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces

30

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , 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 $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$

5

siendo $Y = O, S$ o H_2 ,

con R^{11} seleccionado entre

10

H , alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

15

y con R^{12} seleccionado entre

H ; cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

20

o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que según el caso puede condensarse con otros anillos,

25

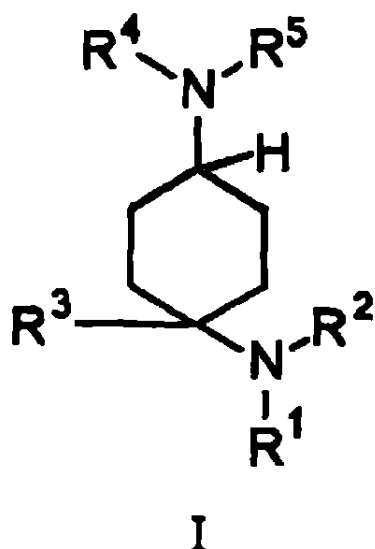
según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial los enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

30

en forma pura o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; para la elaboración de medicamentos para el tratamiento del dolor, en especial de dolores agudos, neuropáticos o crónicos.

Un objetivo más de la invención es entonces el uso de los derivados sustituidos de

la ciclohexano-1,4-diamina con la fórmula general I, que en adelante se denominarán grupo de compuestos (M),



5 , en donde

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan 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 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, y enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ; en donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H

15 o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

20 donde R^6 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o arilo, cicloalquilo C_{3-8} heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, y enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

107

5 R^3 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 sustituido una o más veces, y enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

10 R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$ o $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$,

siendo $X = O$ o S

15 con R^7 seleccionado 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;

20

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido

25

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

30 con R^{10} seleccionado 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 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 alquieno C_{1-3} ;

5 con R^9 seleccionado 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; cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces

10

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

15

siendo $Y = O, S$ o H_2

con R^{11} seleccionado entre

20

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

25

y con R^{12} seleccionado entre

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

30

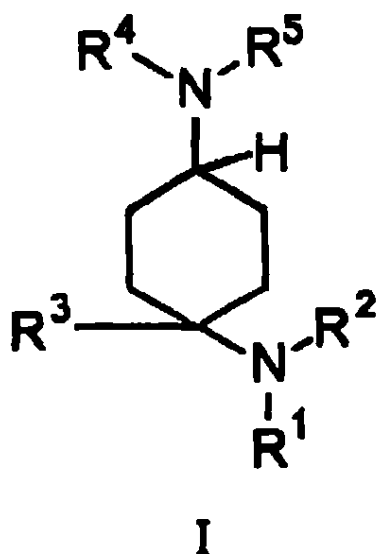
según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial los enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

en forma pura o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales,

en especial de las sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; para la elaboración de medicamentos para el tratamiento del dolor, en especial de dolores agudos, neuropáticos o crónicos.

5

Como ya se mencionó en la introducción, el receptor ORL-1 juega, además de la función en el desarrollo del dolor, numerosos procesos fisiológicos más, relevantes en especial desde el punto de vista médico, por lo que un objetivo más de la invención es el empleo de los que en adelante se denominarán grupo de
10 compuestos (O), derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina con la fórmula general I,



, en donde

15

R¹ y R² son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₆, 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 C₃₋₆
20 o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, y enlazado a través de un alquileo C₁₋₃; en donde R¹ y R² no deben ser ambos H,

o bien los grupos R¹ y R² forman juntos un anillo y representan

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^8\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$,

5

con R^8 seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, y enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

10

R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; heteroarilo, no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, y enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

15

R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o $\text{C}(\text{X})\text{R}^7$, $\text{C}(\text{X})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{C}(\text{X})\text{OR}^8$ o $\text{C}(\text{X})\text{SR}^8$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^8$,

20

siendo $\text{X} = \text{O}$ o S

25

con R^7 seleccionado entre H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} 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;

30

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan



5

con R^{10} seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquieno C_{1-3} ;

10

con R^9 seleccionado entre alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} 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;

15

20

R^6 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ o $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

siendo $\text{Y} = \text{O}, \text{S}$ o H_2 .

25

con R^{11} seleccionado entre

30

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y con R^{12} seleccionado entre

H; cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o

sustituido una o más veces,

o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que opcionalmente puede estar condensado con otros anillos más,

según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial los enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

en forma pura o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de estados de angustia, de estrés y de síndromas relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, toda clase de disfunciones cognitivas, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), aparición de intoxicaciones, abuso de alcohol, y/o drogas y/o abuso y/o dependencia de medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, sordera, deficiencia en la motilidad intestinal, perturbaciones en la absorción alimenticia, anorexia, bulimia, perturbaciones locomotoras, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o mejor dicho relajamiento muscular, anticonvulsivo o anestésico, o sea para coadministración en el tratamiento con un opioide analgésico o con anestésico, para la diuresis o antinatriuresis y/o ansiolítico,

Para ello puede preferirse en uno de los usos anteriores que un derivado de la ciclohexano 1-4-diamina esté presente como diastereómero y/o enantiómero puro, como racemato o como una mezcla no equimolar o equimolar del diastereómero y/o enantiómero.

En los usos descritos de un derivado sustituido de la ciclohexano-1-4-diamina entre uno de los grupos de compuestos (K), (L), o (O) pueden ser preferidas cuando en la fórmula 1

R¹ y R² son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C₁₋₈ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; en donde R¹ y R² no deben ser ambos H,

o bien los grupos R¹ y R² forman juntos un anillo y representan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ O (CH₂)₃₋₅,

con R⁶ seleccionado entre H; alquilo C₁₋₈ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

de preferencia

R¹ y R² son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; en donde R¹ y R² no deben ser ambos H,

o bien los grupos R¹ y R² forman juntos un anillo y representan (CH₂)₄₋₅

en especial

R¹ y R² son independientes entre sí y se seleccionan entre metilo o etilo o los grupos R¹ y R² forman juntos un anillo y representan (CH₂)₅

En uno de los empleos mencionados, puede preferirse que un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina del grupo de compuestos (III), en la fórmula I

R¹ y R² forman juntos un anillo y representan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁸CH₂CH₂ O (CH₂)₃₋₅.

con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

5 de preferencia

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_{4-8}$

en especial

10

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_5$

En algunos de los usos anteriores, se puede preferir que un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina del grupo de compuestos (N), con la fórmula I,

15

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; en donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

20

en especial

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; en donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

25

de preferencia

30

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre metilo o etilo

o bien

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$,

con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

de preferencia

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(\text{CH}_2)_{4-6}$

en especial

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(\text{CH}_2)_5$

En algunos de los usos anteriores, se puede preferir que un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina de alguno de los grupos de compuestos (K), (M), (N) u (O), que en la fórmula I

R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , anillo o heteroanillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anillo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroanillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} , saturado o no saturado, no ramificado, sustituido o no sustituido;

de preferencia

R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-6} , fenilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; cicloalquilo C_{5-6} , fenilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo

119
116

alquilo C₁₋₂ saturado y no ramificado;

en especial

5 R³ se selecciona entre fenilo, furilo, tiofenilo, ciclohexanilo, naftilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo o benzotiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, furilo o tiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₂ saturado no
10 ramificado.

En algunos de los empleos anteriores, se puede preferir que un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina del grupo de compuestos (L), que en la fórmula I

15 R³ se selecciona entre cicloalquilo C₃₋₆, arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C₃₋₆ o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, no ramificado, sustituido o no
20 sustituido;

de preferencia

R³ se selecciona entre cicloalquilo C₃₋₆, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;
25 cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₂ saturado y no ramificado;

en especial

30 R³ se selecciona entre furilo, tiofenilo, ciclohexanilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo o

benzotiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, furilo o tiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} saturado no ramificado.

- 5 En algunos de los empleos anteriores, se puede preferir que un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina del grupo de compuestos (K), (L), (M), (N) u (O), en la fórmula I R^4 sea H.

- 10 Así mismo, en unos de los empleos anteriores, se puede preferir que uno de los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina de alguno de los grupos de compuestos (K), (L), (M), (N) o (O), en la fórmula I

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$ o $C(X)SR^9$, $S(O_2)R^9$ con $X = O$ o S,

15

de preferencia

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ o $C(X)OR^9$ con $X = O$.

20

en especial

R^4 se selecciona entre H, O $(CO)R^7$; de preferencia con R^7 seleccionado entre

25

H; o alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces;

de preferencia

30

H; o alquilo C_{1-3} saturado, no sustituido, ramificado o no ramificado

en especial CH_3

En unos de los empleos anteriores, se puede preferir que un derivado sustituido

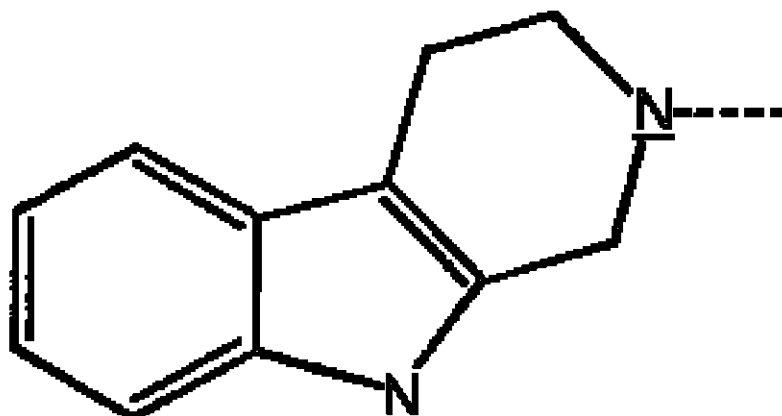
de la ciclohexano-1,4-diamina de uno de los grupos de compuestos (K), (L), (M), u (O), en la fórmula I

R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, y son saturados o no saturados, sustituidos una o más veces o no sustituidos, de preferencia con entre 5 y 7 átomos en el anillo, en donde, junto a los N de 0 a 1 heteroátomo obligatorio, haya otros átomos en el anillo, seleccionados entre N, S u O;

en donde el heterociclo formado por R^4 y R^5 juntos puede estar condensado, según el caso, con otros anillos más, de preferencia con anillos aromáticos y/o heteroaromáticos, que a su vez pueden estar condensados con otros anillos aromáticos y/o heteroaromáticos más,

en especial R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo condensado con uno o dos anillos más

de preferencia el heterociclo que R^4 y R^5 forman juntos que está condensado con dos anillos más, de tal manera que R^4 y R^5 juntos representan



En una forma de presentación del grupo de compuestos (K), (L), (M), o (O) los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina se construyen de de preferencia en la fórmula I

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;

5 de preferencia

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

10 en especial

H; o alquilo C_{1-3} saturado, no ramificado y no sustituido

15 En uno de los empleos anteriores, un derivado sustituido de la ciclohexano-1,2-diamina de uno de los grupos de compuestos (K), (L), (M), (N) u (O), se puede preferir que en la fórmula I

R^6 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

20 de preferencia

25 R^5 se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antrecenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indenilo, benzodioxanilo, benzodiosolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolo, 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, ftalazinilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

30 en especial

R^5 se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces.

Así mismo se puede preferir que en uno de los empleos anteriores, un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina se seleccione entre uno de los grupos de compuestos (K), (L), (M), (N) u (O) de acuerdo con la fórmula I,

R^5 se selecciona entre $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ o $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

siendo $\text{Y} = \text{O}$, S o H_2

de preferencia

R^5 se selecciona entre $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ o $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

siendo $\text{Y} = \text{O}$ o S ,

de preferencia

R^5 se selecciona entre $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$ o $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$

siendo $\text{Y} = \text{O}$

Con referencia las presentaciones anteriores, se prefiere en especial que en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la fórmula I empleados,

121

R^{11} se selecciona entre

H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

de preferencia

H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-2} saturado, no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

en especial

H, CH_3 , C_2H_5 y $C(O)O-CH_3$.

y/o cuando en el derivado sustituido de la ciclohexano-1-4 diamina empleado, según la fórmula 1

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

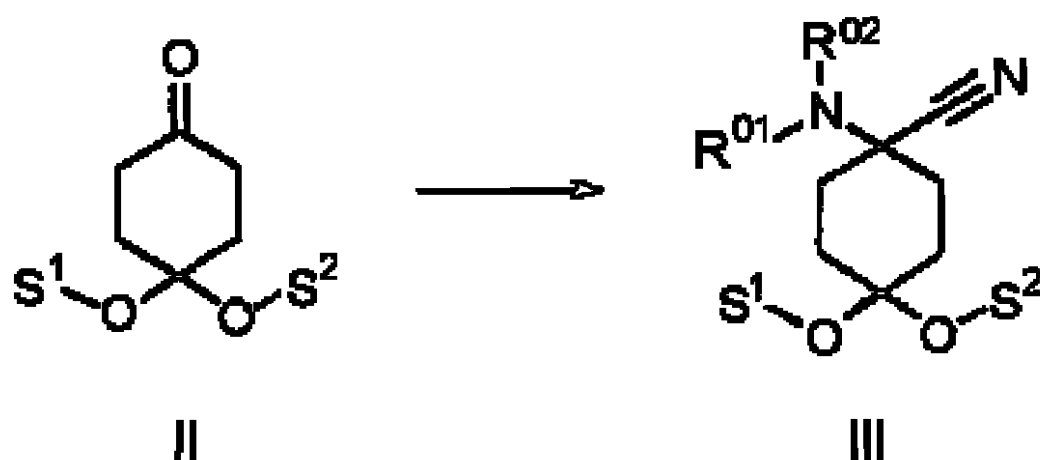
de preferencia

R^{12} se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, entracenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenafilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluoranterilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenafilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

225
172

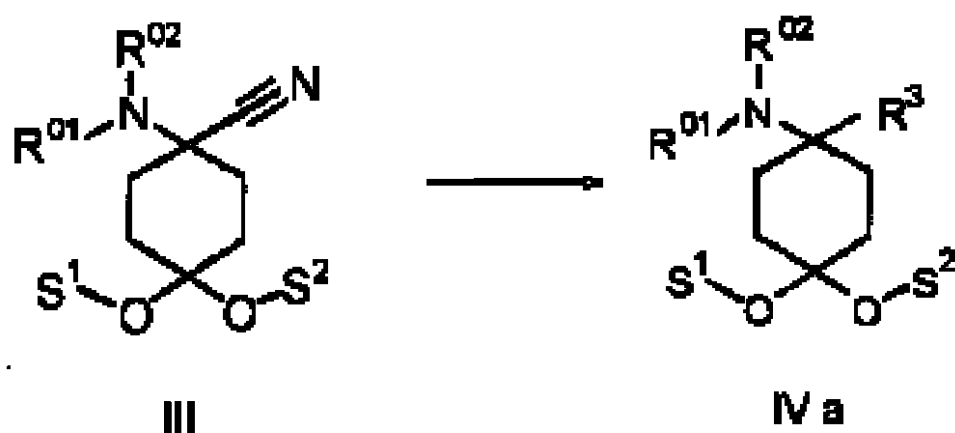
en especial

- 5 R^{12} se seleccione entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indofilo, 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.
- 10 En general puede ser conveniente, bajo determinadas circunstancias, que los presentes derivados sustituidos de ciclohexano 1-4-diamina según la invención sirva para medicamentos o tratamientos, cuando R^4 y R^5 juntos no formen un heterociclo.
- 15 Otro objetivo de la invención es un procedimiento para el tratamiento en especial de una de las indicaciones mencionadas, para un mamífero no humano o humano, que necesite tratamiento contra el dolor, en especial dolor crónico, por medio de la administración de una dosis terapéutica efectiva de un derivado de ciclohexano 4-1-diamina sustituido en o de un medicamento el sentido de la invención.
- 20 Otro objetivo más de la inventiva es un procedimiento para la preparación, en el sentido de la inventiva del derivado sustituido de ciclohexano-1-4-diamina como se describe en los siguientes ejemplos.
- 25 En especial es adecuado en este caso que el procedimiento en lo sucesivo llamado procedimiento principal para preparar uno de los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina, con los siguientes pasos:
- 30 a. Una ciclohexano-diona protegida con el grupo S^1 y S^2 de acuerdo con la fórmula II se transforma, en presencia de un compuesto con la fórmula $HNR^{01}R^{02}$ con un cianuro, de preferencia cianuro de potasio, en un derivado protegido y N-sustituido del 1-amino-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo de acuerdo con la fórmula III;



según el caso, en cualquier secuencia y según el caso se acila, alquila o sulfona y/o en los compuestos con R^{02} y/o $R^{03} = H$ protegido con un grupo protector, al menos se separa un grupo protector, y según el caso se acila, alquila o sulfona, y/o en compuestos con R^{01} y/o $R^{02} = H$, al menos se introduce un grupo protector y según el caso se acila, alquila o sulfona,

- b. el aminonitrilo de acuerdo con la fórmula III se transforma con reactivos organometálicos, de preferencia con reactivos de Grignard o de organolitio, con la fórmula metal- R^3 , de manera que se forme un compuesto de acuerdo con la fórmula IVa;

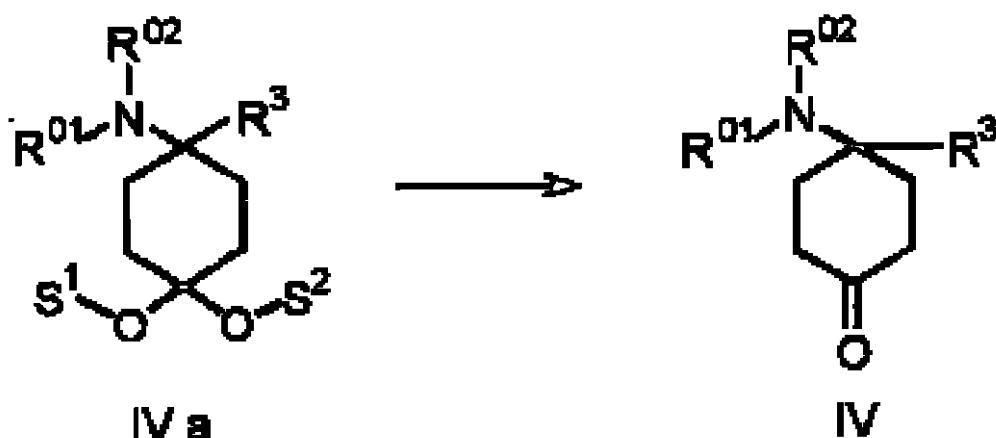


según el caso se acila, alquila o sulfona en cualquier orden y según el caso repetidamente, y/o en los compuestos en que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$ protegido con un grupo protector, al menos se separa un grupo protector y

127
(24)

según el caso se acila, alquila o sulfona y/o en un compuesto con R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$, al menos se introduce una vez un grupo protector y según el caso se acila, alquila o sulfona,

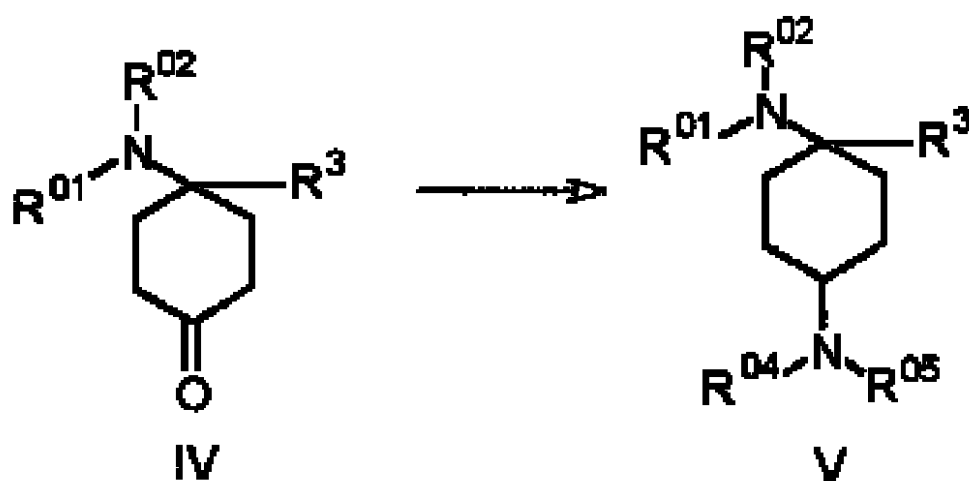
- 5 c. en el compuesto, de acuerdo a la fórmula IVa se separan los grupos de protección S^1 y S^2 , de manera que se produzca un derivado 4-sustituido de 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula IV,



- 10 según el caso, en cualquier secuencia y según el caso se acila, alquila o sulfona y/o en los compuestos con R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$ protegido con un grupo protector, al menos se separa un grupo protector, y según el caso se acila, alquila o sulfona, y/o en compuestos con R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$, al menos se introduce un grupo protector y según el caso se acila, alquila sulfona,

- 15 d. en el compuesto, de acuerdo a la fórmula IVa se separan los grupos de protección $HNR^{04}R^{05}$, de manera que se produzca un derivado 4-sustituido de 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula V,

20



según el caso se acila, alquila o sulfona en cualquier orden y según el caso repetidamente, y/o en los compuestos en 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, al menos se separa un grupo protector y según el caso se acila, alquila o sulfona y/o en un compuesto con R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$, al menos se introduce una vez un grupo protector y según el caso se acila, alquila o sulfona, y/o en los compuestos en 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, al menos se separa un grupo protector y según el caso se acila, alquila o sulfona, según la fórmula I

en donde R^1 , R^2 , R_3 , R^4 y R_5 tienen el significado para el grupo de los compuestos de acuerdo con esta invención y de acuerdo a la fórmula I,

y

R_{01} R_{02} son independientes entre sí y se seleccionan entre H con un grupo protector, o entre H; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada vez saturado o no saturado, ramificado o no 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_{1-3} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

o los residuos de R^{01} y R^{02} forman juntos un anillo y representan $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$.

R^{03} , se selecciona entre un H provisto de un grupo protector, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada vez saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o a través de un anillo ligado a un alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

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

R^{05} se selecciona entre un H provisto de un grupo protector, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; - $\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{12}$ o $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{12}$

siendo $\text{Y} = \text{H}_2$,

con R^{11} seleccionado entre

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

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

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

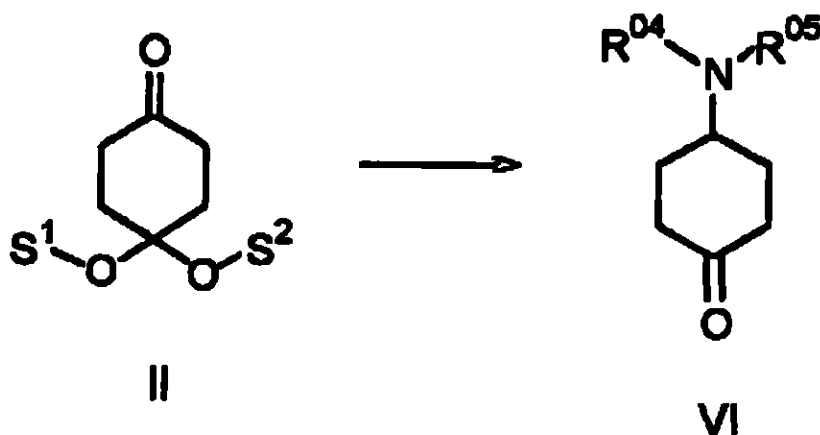
y S^1 y S^2 , seleccionado independiente entre sí provisto de un grupo protector, son juntos un grupo protector, de preferencia monoacetal

35
177

Bajo el término de alquilación se debe entender una aminación reductora, debido a que lleva al mismo resultado.

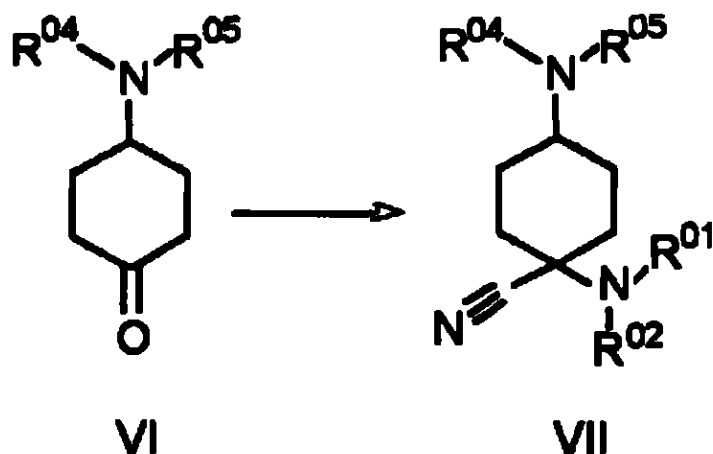
Un objetivo preferido más de la invención es el procedimiento que en adelante se llamará procedimiento alternativo, para la preparación de un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina, con los siguientes pasos:

- 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 de la fórmula $HNR^{04}R^{05}$ de modo que se produzca un derivado de la 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula VI;



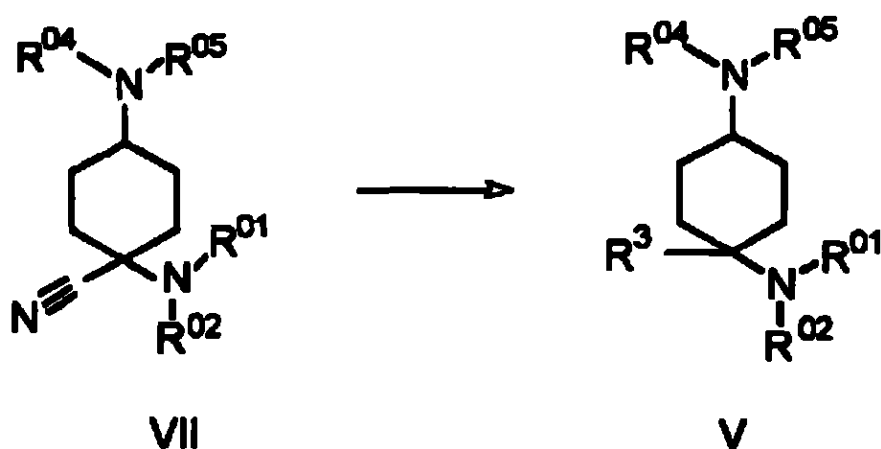
- según el caso se alquila, acila o sulfona repetidamente en cualquier secuencia y/o se separa al menos un grupo protector una vez en compuestos en que R^{04} y/o $R^{05} = H$ protegido con un grupo protector, y según el caso se acila, alquila o sulfona y/o en un compuesto en que R^{04} y/o $R^{05} = H$, se introduce al menos una vez un grupo protector, y según el caso se acila, alquila o sulfona,

- b. el derivado de la 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula VI se transforma en presencia de un compuesto con la fórmula $HNR^{01}R^{02}$ con cianuro, de preferencia cianuro de potasio, en un derivado de ciclohexanonitrilo de la fórmula VII



según el caso se alquila, acila o sulfona repetidamente en cualquier
 secuencia y/o se separa al menos un grupo protector una vez en
 5 compuestos en que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o R^{06} = un H protegido con
 un grupo protector, y según el caso se acila, alquila o sulfona y/o en un
 compuesto en que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o R^{06} = H, se introduce al
 menos una vez un grupo protector, y según el caso se acila, alquila o
 sulfona,

- 10 c. El derivado de ciclohexanonitrilo de acuerdo con la fórmula VII se
 transforma con reactivos organometálicos, de preferencia con reactivos de
 Grignard o de organolitio, con la fórmula metal- R^3 , y un grupo protector S^1 y
 S^2 , de manera que se forme un derivado de ciclohexano-1-4-diamina de
 15 acuerdo con la fórmula V,



según el caso se alquila, acila o sulfona repetidamente en cualquier
 secuencia y/o se separa al menos un grupo protector una vez en

compuestos en que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o R^{06} = un H protegido con un grupo protector, y según el caso se acila, alquila o sulfona y/o en un compuesto en que R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o R^{06} = H, se introduce al menos una vez un grupo protector, y según el caso se acila, alquila o sulfona, de manera que se produzca un compuesto de acuerdo a la fórmula I.

en donde R^1 , R^2 , R_3 , R^4 y R_5 tienen el significado para el grupo de los compuestos (A) de acuerdo con la fórmula I,

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

o bien los grupos R^{01} y R^{02} forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

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, y enlazado a través de un alquileno C_{1-3} ;

con R^{04} seleccionado entre 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^{08} se selecciona entre un grupo de 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 $Y = H_2$

con R^{11} seleccionado entre

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

y con R^{12} seleccionado entre

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

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

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

Para ambos procesos se prefiere, que los grupos protectores de H en R^{01} , R^{02} , R^{03} , R^{04} , R^{05} y/o R^{06} se seleccione entre alquilo, bencilo o carbamato, como por ejemplo: FMOC, Z o Boc.

Además se prefiere para el proceso principal, que la aminación reductora del paso d se haga en presencia de formiato de amonio, acetato de amonio o $NaCNBH_3$.

Para el proceso principal, también una forma valiosa es que en lugar de la aminación reductora con $HNR^{04}R^{05}$ en el paso d, se reduzca el compuesto IV reaccione con hidroxilamina y se reduzca después de la formación de oxima.

Del mismo modo es conveniente para el proceso alternativo, que en el paso b de la fórmula $\text{HNR}^{\text{O1}}\text{R}^{\text{O2}}$ el grupo R^{O1} sea H, la transformación con el cianuro se haga con TMSCN y en caso dado se introduzca un grupo protector en R^{O1} .

5

A continuación se explicará el invento, sin limitarlo, por medio de ejemplos.

Ejemplos

- 10 Los siguientes ejemplos sirven para tener una explicación más aproximada, sin embargo no limitan por ello las ideas generales del invento.

Los rendimientos de los componentes producidos no están optimizados.

- 15 Todas las temperaturas están sin corregir.

- La indicación "éter" significa éter dietílico, "EE" acetato de etilo y "DCM" diclorometano. La indicación "equivalente" significa equivalente de la cantidad de material, "Smp" significa punto de fusión o en su caso, intervalo de temperatura de fusión "RT" significa temperatura ambiente, "Vol%" porcentaje de volumen "m%" porcentaje de masa y "M" es una indicación de concentración en mol/l.
- 20

Como fase estacionaria en la columna cromatográfica se colocó Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) de la compañía E. Merck, Darmstadt.

25

La determinación cromatográfica de capa fina fue hecha con placas de acabado para HPTLC y Kieselgel 60 F 254, de la compañía Merck, de Darmstadt.

- Las relaciones de mezcla de los agentes móviles para las investigaciones cromatográficas se dan siempre en volumen/volumen.
- 30

Ejemplo 1: Clorhidrato de N'bencil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

A 200 g de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona se agregaron 200 mL de metanol, 1680 mL de solución acuosa (40%) de dimetilamina, 303 g de clorhidrato de dimetilamina y 200 g de cianuro de potasio, y se agitó la mezcla durante unas 65 horas. La suspensión blanca obtenida se extrajo cuatro veces, cada una con 800 mL de éter, los extractos purificados se evaporaron, el residuo se tomó en 500 mL de diclorometano, y se separaron las fases. La fase de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 265 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo, en forma de sólido blanco.

- 10 50.0 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo se disolvieron en 400 ml de tetrahidrofurano p.a., se agregaron goteando, con enfriamiento en baño de hielo y atmósfera de nitrógeno, 216 mL de una solución comercial de cloruro de fenilmagnesio 1 molar en tetrahidrofurano, y se agitó durante la noche, calentando a temperatura ambiente. A la preparación se agregaron 200 mL de solución de cloruro de amonio (20 % m) helada, con baño de hielo, y después de 15 30 minutos se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces, cada una con 250 mL de éter; los extractos con las fases orgánicas se purificaron, se agregaron 200 mL de agua y se lavaron con 200 mL de solución saturada de cloruro de sodio; se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. 20 Se obtuvieron 60.0 g de dimetil-(8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilo)-amina.

- 165 mL de ácido clorhídrico (32% m) se diluyeron con 100 mL de agua; en este ácido clorhídrico aproximadamente 6 molar se agregaron 60.0 g de dimetil-(8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilo)-amina y se agitó la mezcla 24 horas. La mezcla de 25 reacción se lavó tres veces, cada una con 50 mL de éter dietílico, se hizo alcalina (pH > 10) con 100 mL de sosa cáustica (32% m) y se extrajo tres veces, cada una con 100 mL de diclorometano. Los extractos se purificaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 36.1 g de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona.

30

2.00 g de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona se disolvieron en 30 mL de tetrahidrofurano p.a. y se agregaron agitando, en baño de hielo, 986 mg de bencilamina, seguida de 794 µL de ácido acético glacial. Finalmente se agregaron 2.72 g de acetoxi borohidruro de sodio en porciones, durante 15 minutos y la

mezcla se agitó durante unas 65 horas. A la preparación se agregaron 15 mL de sosa cáustica 2 molar (pH >10) y se extrajo tres veces, cada una con 25 mL de éter dietílico. Las fases orgánicas purificadas se lavaron dos veces, cada una con 20 mL de agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido se mezcló con éter dietílico y se cromatografió en Kieselgel, agregando 1% en volumen de amoníaco acuoso (25% m). Se obtuvieron 844 mg del diastereómero no polar de la N'-bencil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, que al disolverla en 6.8 mL de butanona y agregar 27.1 µL de agua, seguidos de 381 µL de clorotrimetilsilano, y agitando durante la noche, se transformaron en 843 mg del clorhidrato correspondiente.

Ejemplo 2: Clorhidrato de N'-bencil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar.

Se obtuvo 1.01 g del diastereómero polar de la N'-bencil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina como se describió en el ejemplo 1, que al disolverlo en 8.1 mL de butanona y agregar 32.6 µL de agua, seguidos de 457 µL de clorotrimetilsilano y agitación durante la noche, se transformaron en 781 mg del clorhidrato correspondiente.

Ejemplo 3: Clorhidrato de 1,N'-dibencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

50.0 g de dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitrilo (ver ejemplo 1) se disolvieron en 400 mL de tetrahidrofurano p.a., se agregaron goteando 214 mL de una solución comercial 2 molar de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano, con enfriamiento en baño de hielo y bajo atmósfera de nitrógeno, y se agitó durante la noche calentando a temperatura ambiente. A la preparación se agregaron 200 mL de solución helada de cloruro de amonio (20 % m) con enfriamiento en baño de hielo, y después de 30 minutos se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces, cada una con 250 mL de éter, los extractos se purificaron con las fases orgánicas, se lavaron con 200 mL de agua seguidos de 200 mL de solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 78.4 g del producto bruto, que

consistía principalmente en (8-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilo)-dimetil-amina y se siguió usando sin más purificación.

200 mL de ácido clorhídrico (32 % m) se rebajaron con 120 mL de agua; en este
 5 ácido clorhídrico aproximadamente 6 molar, se agregaron 78.4 g de (8-bencil-1,4-
 dioxaspiro[4.5]dec-8-ilo)-dimetil-amina, producto bruto, y se agitaron durante 24
 horas. La mezcla de reacción se lavó tres veces, cada una con 100 mL de éter
 dietílico, se ajustó alcalina (pH > 10) con enfriamiento en baño de hielo con 100 mL
 de sosa cáustica (32 % m) y se extrajo tres veces, cada una con 100 mL de
 10 diclorometano. Los extractos se purificaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se
 filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 50.4 g de 4-bencil-4-dimetilamino-
 ciclohexanona.

2.00 g de 4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexanona se disolvieron en 30 mL de
 15 tetrahidrofurano p.a. y se agregaron, agitando y en baño de hielo, 826 mg de
 bencilamina, seguidos de 746 µL de ácido acético glacial. Después se agregaron
 2.58 g de acetoxi boro-hidruro de sodio en porciones y durante 15 minutos, y el
 producto se agitó durante 65 horas. A la preparación se agregaron 15 mL de sosa
 cáustica 2 molar, gotando (pH > 10) y se extrajo tres veces, cada una con 25 mL
 20 de éter dietílico. Las fases orgánicas purificadas se lavaron finalmente dos veces,
 cada una con 20 mL de agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se
 evaporaron. El producto bruto obtenido se cromatógrafió en Kieselgel con éter
 dietílico, agregando 1 % en volumen de solución acuosa de amoníaco (25 % m).
 Se obtuvieron 774 mg del diastereómero no polar del 1,N'-dibencil-N,N-dimetil-
 25 ciclohexano-1,4-diamina, que al disolverlos en 6.2 mL de butanona y agregar 23.9
 µL de agua, seguidos de 334 µL de clortrimetilsilano y agitando durante la noche
 se transformaron en 731 mg del clorhidrato correspondiente.

Ejemplo 4: Clorhidrato de 1,N'-dibencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina,
 30 diastereómero polar

Se obtuvieron 850 mg del diastereómero polar del 1,N'-dibencil-N,N-dimetil-
 ciclohexano 1,4-diamina como se describió en el ejemplo 3, que al disolverlo en
 6,6 mL de butanona y agregar 26.5 µL de agua, seguidos de 354 µL de

138
135

clorotrimetilsilano y agitación durante la noche, se transformaron en 793 mg del clorhidrato correspondiente.

Ejemplo 5: clorhidrato de N-(4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexil)-N-propil benzamina

6.00 g de 4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexanona se disolvieron en 90 mL de tetrahidrofurano p.a. y se agregaron, agitando y en baño de hielo, 1.53 g de proplamina, seguidos de 3.36 mL de ácido acético glacial. Después se agregaron 7.68 g de acetoxi borohidruro de sodio en porciones y durante 15 minutos, y el producto se agitó durante 65 horas. A la preparación se agregaron 45 mL de sosa cáustica 2 molar, goteando (pH > 10) y se extrajo tres veces, cada una con 50 mL de éter dietílico. Las fases orgánicas purificadas se lavaron finalmente dos veces, cada una con 50 mL de agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido se cromatografió en Kieselgel con éter dietílico, agregando 5 veces en volumen de solución acuosa de amoníaco (25 % m). Se obtuvieron 707 mg del diastereómero no polar del 4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexanona.

700 mg del diastereómero no polar de se disolvieron en 10 mL de 1-bencil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina se disolvieron en 10 mL de diclorometano y se agregaron 370 µL de trietilamina y aproximadamente 10 mg DMAP (4-dimetilaminopiridina). Se refrigeró goteando 311 µL de cloruro de benzoilo en un baño helado de metanol y se agitó durante la noche, calentando a temperatura ambiente. A la preparación se agregaron 10 mL de solución de dióxido de potasio y 10 mL de agua, se agitó por 10 minutos, se extrajo tres veces, cada una con 20 mL de diclorometano, los extractos purificados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 834 mg del producto, que al disolverlo en agua y en 909 mg de clorotrimetilsilano butanona se produjo como se describe en el ejemplo 1, clorhidrato de N-(4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexil)-N-propil benzamina

Ejemplo 6: clorhidrato de N,N-dimetil-1-fenil-N'-propil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

739
136

10.0 g de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona se disolvieron en 160 mL de tetrahidrofurano p.a. y se agregaron, agitando y en baño de hielo, 2.72 mg de propilamina, seguidos de 5.97 mL de ácido acético glacial. Después se agregaron 13.8 g de acetoxi borohidruro de sodio en porciones, durante 15 minutos y se agitó el producto durante 65 horas. A la preparación se agregaron 85 mL de sosa cáustica 2 molar, goteando (pH > 10) y se extrajo tres veces, cada una con 100 mL de éter dietílico. Las fases orgánicas purificadas se lavaron finalmente dos veces, cada una con 100 mL de agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. 5.00 g del producto bruto obtenido de 9.79 g se cromatografió en Kieselgel con éter dietílico, agregando 1 % en volumen de solución acuosa de amoníaco (25 m%) y uno de uno en cuarenta en volumen ascendente, de solución de metanol. Se obtuvieron 2.79 g del diastereómero no polar y 1.33 g de la N,N-dimetil-1-fenil-N'propil-ciclohexano-1,4-diamina diastereómero polar. Como en el ejemplo 1, de una prueba con 356 mg de diastereómero no polar, se obtuvieron en 253 mg de butanona y agregar agua y clorotrimetilsilano.

Ejemplo 7: clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-N-propil-benzamida, diastereómero no polar

20

100 mg del diastereómero no polar se disolvieron en 10 mL de N,N-dimetil-1-fenil-propil-ciclohexano-1,4-diamina (ver ejemplo 6) se disolvieron en 15 mL de diclorometano y se agregaron 560 µL de trietilamina y aproximadamente 10 mg DMAP (4-dimetilaminopiridina). Se agregó goteando 468 µL de cloruro de benzilo enfriando en un baño y se agitó durante la noche, calentando a temperatura ambiente. A la preparación se agregaron 12 mL de solución de dióxido de potasio 5 molar y 12 mL de agua, se agitó por 10 minutos, se extrajo tres veces, cada una con 25 mL de diclorometano, los extractos purificados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvo 1.31g que al disolverlo en agua y en 1.01g de clorotrimetilsilano butanona se produjo como se describe en el ejemplo 1 clorhidrato de N-4-bencilo-dimetilamino-ciclohexilo-N-propilo-benzamida.

30

137

Ejemplo 8: clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-N-propil-benzamida, diastereómero polar

- 1.00 mg del diastereómero no polar de se disolvieron en 10 mL de N,N-dimetil-1-
5 fenil-N'-propilo-ciclohexano-1,4-diamina (ver ejemplo 6) se disolvieron en 15 mL de diclorometano y se agregaron 560 µL de trietilamina y aproximadamente 10 mg DMAP (4-dimetilaminopiridina). Se agregaron goteando 468 µL de cloruro de benzoilo en un baño de hielo y se agitó durante la noche, calentando a temperatura ambiente.
- 10 A la preparación se agregaron 75 mL de solución de potasa cáustica 2 molar y 12 mL de agua, se agitó por 10 minutos, se extrajo tres veces, cada una con 25 mL de diclorometano, los extractos purificados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvo 1.29 g que al disolverlo en agua y clorotrimetilsilano en 2 butanona se produjeron 752 mg del diastereómero polar del
15 clorhidrato de N-4-bencil-dimetilamino-ciclohexilo-N-propilo-benzamida.

Ejemplo 9: clorhidrato de 1,N'-dibencil-N,N,N'-trimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

- 20 10.0 g de 4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexanona (ver ejemplo 3) se disolvieron en 150 mL de tetrahidrofurano p.a. y se agregaron agitando, en baño de hielo, 986 mg de bencilmetilamina, seguido de 5.60 mL de ácido acético glacial. Finalmente se agregaron 12.8 g de acetoxi borohidruro de sodio en porciones, durante 15 minutos y la mezcla se agitó durante la noche. A la preparación se agregaron 75
25 mL de sosa cáustica 2 molar (pH >10) y se extrajo tres veces, cada una con 100 mL de éter dietílico. Las fases orgánicas purificadas se lavaron dos veces, cada una con 100 mL de agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido (13.1 g) se mezcló con acetato de etilo y se cromatografió en Kieselgel, agregando metanol en concentración ascendente
30 de 1 a 100 en volumen. Junto con una fracción de mezcla de 5.23 g, se obtuvieron 5.37 g del diastereómero no polar y 1.20 g del diastereómero polar de N,N-dimetil-1-fenil-N'-propil-ciclohexano-1,4-diamina. Del un diastereómero no polar se obtuvieron 5.44 g, que como se describe en el ejemplo 1, al disolverla en butanona

y agregar agua y clorotrimetilsilano, se transformaron en el clorhidrato correspondiente.

Ejemplo 10: clorhidrato de 1,N'-dibencil-N,N,N'-trimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar

De 1.20 g del diastereómero polar del 1,N'-dibencil-N,N,N'-trimetil- ciclohexano 1,4-diamina se obtuvo 1.24 g del clorhidrato correspondiente, como se describió en el ejemplo 9,

Ejemplo 11: clorhidrato de N-(4-bencil-4-diamino-ciclohexil)-N-metil-benzamida, diastereómero polar

15.0 g de 4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexanona (ver ejemplo 3) se disolvieron en 225 mL de tetrahidrofurano p.a. y se agregaron, agitando y en baño de hielo, 4.38 g de clorhidrato de metilamina, 8.9 mL de tritilamina y 8.40 mL de ácido acético glacial. Después se agregaron 19.2 g de acetoxi borohidruro de sodio en porciones durante 15 minutos, y el producto se agitó durante la noche. A la preparación se agregaron 110 mL de sosa cáustica 2 molar, goteando (pH > 10) y se extrajo tres veces, cada una con 200 mL de éter dietílico. Las fases orgánicas purificadas se lavaron finalmente dos veces, cada una con 200 mL de agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido (15.0 g) se cromatografió en Kieselgel con metanol, agregando 1 % en volumen de solución acuosa de amoníaco (25 % m). Se obtuvieron 11.6 g del producto notablemente impuro que se cromatografió una vez más en Kieselgel con metanol, agregando de 25 a

50 % en volumen. Se obtuvieron 6.67 g de 1,N'-dibencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina diastereómero no polar del 1-bencil-N,N,N'-trimetil-ciclohexano-1,4-diamina, como mezcla cis/trans.

3.00 g de 1-bencil-N,N,N'-trimetil-ciclohexano-1,4-diamina se disolvieron en 50 mL de se de diclorometano y se agregaron 1.78 mL de trietilamina y aproximadamente 10 mg DMAP (4-dimetilaminopiridina). Se refrigeró goteando 311 μ L de cloruro de benzoilo en un baño helado de metanol y se agitó durante la noche, calentando a

temperatura ambiente. A la preparación se agregaron 50 mL de solución de hidróxido de potasio 5 molar y 50 mL de agua, se agitó por 10 minutos, se extrajo tres veces, cada una con 50 mL de diclorometano, los extractos purificados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron.

- 5 El producto bruto obtenido de 3.61 g se cromatografió en Kieselgel con metanol o éter en una proporción de 1:1. Se obtuvieron 231 mg del diastereómero polar del N-4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexanona-N-metil-benzamida que se transformó en 188 mg del clorhidrato correspondiente como se describe en el ejemplo 1

- 10 **Ejemplo 12: clorhidrato de N-(4-bencil-4-diamino-ciclohexil)-N-etil-benzamida, diastereómero polar**

- 15.0 g de 4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexanona (ver ejemplo 3) se disolvieron en 225 mL de tetrahidrofurano p.a. y se agregaron, agitando y en baño de hielo, 2.89 g de clorhidrato de etilamina, 8.40 mL de ácido acético glacial. Después se agregaron 19.2 g de acetoxi borohidruro de sodio en porciones y durante 15 minutos, y el producto se agitó durante la noche. A la preparación se agregaron 110 mL de sosa cáustica 2 molar, goteando (pH > 10) y se extrajo tres veces, cada una con 200 mL de éter dietílico. Las fases orgánicas purificadas se lavaron finalmente dos veces, cada una con 200 mL de agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido de 15.7 g se cromatografió en Kieselgel con metanol, agregando 1 % en volumen de solución acuosa de amoníaco (25 % m). Se obtuvieron 14.1 g del producto notablemente impuro que se cromatografió una vez más en Kieselgel con metanol, agregando una solución acuosa de amoníaco (25 % m). Se obtuvieron 12.1 g de 1-bencil-N'-etil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, como mezcla cis/trans.

- 3.00 g de 1-bencil-N'-etil- N,N,-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina se disolvieron en 50 mL de se de diclorometano y se agregaron 1.68 mL de trietilamina y aproximadamente 10 mg DMAP. se agregó goteando, bajo enfriamiento en un baño de hielo/metanol, 1.40 mL de cloruro de benzilo y la mezcla de reacción se agitó durante la noche con calentamiento a temperatura ambiente. Para procesarla, a la mezcla se agregaron 50 ML de solución de KOH 5 molar y 50 mL de agua, se agitó diez minutos, se extrajo tres veces, cada una con 50 mL de

dicloroetano, los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto (4.05 g) se cromatografió con metanol/éter 1:1 en kieselgel. Se obtuvo 1.09 g del diastereómero polar de la N-(4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexil)-N-etil benzamida, de los cuales se prepararon, como se describió en el ejemplo 1 con agua y clorotrimetilsilano en 2-butanona, 1.01 g del clorhidrato correspondiente.

El producto bruto de 3.61 g obtenido, se cromatografió en Kieselgel con metanol o éter en una proporción de 1:1. Se obtuvieron 231 mg del diastereómero polar del N-4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexanona-N-metil-benzamida que se transformaron en 188 mg del clorhidrato correspondiente como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 13: dihidroclorhidrato de 1-bencil-N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina

14,5 g de formilindol y 13.9 g de clorhidrato de hidroxilamina se calentaron durante dos horas en una mezcla seca de 80 mL de piridina y 80 mL de etanol absoluto. La mezcla de reacción que inicialmente se pintó de amarillo, se tomó durante ese tiempo en rojo intenso. A continuación se destiló al vacío la mezcla del disolvente. Los residuos se evaporaron en seco tres veces más con etanol cada una, con 30 mL para separar la piridina. El residuo se transformó con 100 mL agua y se agitó durante 30 minutos con fuerza con el agitador de magneto. La solución de reacción obtenida, en forma de sólido rosa, se refrigeró por dos horas. La oxima obtenida se aspiró y se lavó 3 veces con 25 mL agua y se secó por medio de un exsecador. Se obtuvieron 15.8 g de 1H-indol-3-carbaldehído-(Z)-oxima con un punto de fusión de 190-193 °C.

Se suspendieron en metanol (100 mL) 4.8 g de 1H-indol-3-carbaldehído-(Z)-oxima (difícilmente soluble) y se rebajaron en sosa caústica 5 molar. Se enjuagó constantemente el recipiente de la mezcla con un régimen de argón ligero. A la mezcla se le agregaron 29 g de aleación de Devarda en porciones. La adición se rigió por la fuerza de la reacción. Se enfrió de vez en cuando con agua helada. La solución se terminó en dos horas, se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente y se rebajó con 100 mL de agua. Se aspiró el metanol y se extrajo la solución acuosa con éter (4 x 50 mL). Después se secó y se destiló el éter y el residuo se

purificó por medio de una recristalización de 20 mL de toluol. Se obtuvieron 2.2 g de C-1H-indol-3-ilo-metilamina en forma de sólido beige a un punto de fusión de 90-94 °C, que cambia con rapidez su color con la luz y con la temperatura ambiente. Su almacenamiento fue posible por algunos días, en un sitio oscuro y refrigerado.

292 mg de C-1H-indol-3-ilo-metilamina se disolvieron parcialmente bajo argón en 10 mL de dicloroetano seco. Se agregaron 463 mg de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona (ver ejemplo 3), 4 mmol de ácido acético glacial y 550 mg de acetoxi borohidruro de sodio y se agitó el producto durante 72 horas a temperatura ambiente. La preparación se transformó con agua. La fase orgánica fue separada y de la fase acuosa se extrajo dos veces con éter y con sosa cáustica se alcalinizó fuertemente. Se extrajo otra vez 4 veces, cada una con 10 mL de acetato de etilo. Durante la preparación, resultaron ligeras precipitaciones de las fases de acetato de etilo purificadas. Estas se aspiraron después de la refrigeración, se lavaron y se secaron dos veces con acetato de etilo. Se obtuvieron 235 mg de un producto blanco y sólido a una temperatura de 194-198° C. Se disolvieron en caliente, 217 mg en 1-butanona/etanol (30 + 10 mL) y se agregó 1.5 mL de 1.85 M de ácido clorhídrico etanólico saturado mediante agitación. Después de dos horas, no se precipitó. No resultó ningún clorhidrato, aún después de la refrigeración y de reducir la cuota media de la solución. Por ello se secó por evaporación al vacío a 40 ° C y se retiró el exceso de ácido clorhídrico. Se obtuvieron 260 mg de residuos de diclorhidrato de 1-bencil-N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina en forma de sólido rosa pálido (P.f. 170-174 °C).

Ejemplo 14: bencil-N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

348 mg de DL- α -metiltryptamina se disolvieron en argón en dicloroetano seco (10 mL) (solución clara). Se agregaron, 463 mg de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona (ver ejemplo 3), 229 μ L de ácido acético glacial y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después se le agregó 550 mg de acetoxi borohidruro de sodio y se agitó el producto durante 72 horas a temperatura ambiente. La preparación se transformó con 20 mL de agua. La fase orgánica fue

separada y de la fase acuosa se extrajo dos veces con éter y con sosa cáustica se alcalinizó fuertemente (pH >10). Con ello resultó una precipitación de gel que se disolvió en acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo 4 veces, cada una con 10 mL de acetato de etilo. Todas las fases del acetato de etilo se purificaron, se
 5 secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al secado. Se obtuvieron 766 mg de una mezcla cis-trans de bencil-N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina en forma de sólido vítreo (P.f. 48-53 °C).

Ejemplo 15: clorhidrato de 1-bencil-N'-indano-5-ilo-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-
 10 diamina

266 mg de 5 aminoindano y 462 mg de 4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexanona (ver
 ejemplo 3), se disolvieron bajo argón seco en 1,2 dicloroetano y se agitaron con 2
 g de sulfato de sodio durante 24 horas a temperatura ambiente. Se le agregaron
 15 600 mg de acetoxi borohidruro de sodio a esta mezcla y se agitaron por 2 horas a
 temperatura ambiente. Para procesarla, se evaporó la mezcla de reacción y el
 residuo se llevó a pH 11 con sosa cáustica 5 molar. Se rebajó la fase alcalina con
 10 mL de agua y se extrajo 4 veces, cada una con 20 mL de acetato de etilo. Los
 extractos purificados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se
 20 evaporaron. El producto bruto obtenido se cromatografió en Kieselgel con éter
 dietílico. Se obtuvieron 440 mg de 1-bencil-N'-indano-5-ilo-N,N-dimetil-
 ciclohexano-1,4-diamina en forma de aceite incoloro. Para la elaboración del
 clorhidrato, se disolvió una base en 8 mL de butanona y se transformó con 1.75
 mL de M de ácido clorhídrico etanólico 1.85 M. El residuo de la solución se aspiró
 25 y se secó. Se obtuvieron 280 mg de clorhidrato de 1-bencil-N'-indano-5-ilo-N,N-
 dimetil-ciclohexano-1,4-diamina en forma de sólido blanco (P.f. 200-203 °C).

Ejemplo 16: diclorhidrato de 1-bencil-N'-indano-1-ilo-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-
 30 diamina, mezcla cis-trans

266 mg de 5 aminoindano y 462 mg de 4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexanona (ver
 ejemplo 3), se disolvieron bajo argón seco en 1,2 dicloroetano y se agitó con 2 g
 de sulfato de sodio durante 24 horas a temperatura ambiente. Se le agregó 600
 mg de acetoxi borohidruro de sodio a esta mezcla y se agitó por 2 horas a

temperatura ambiente. Para la preparación, se evaporó la mezcla de reacción y los residuos se llevaron a pH 11 con sosa cáustica 5 molar. Se rebajó la fase alcalina con 10 mL de agua y se extrajo 4 veces, cada una con 20 mL de acetato de etilo. Los extractos purificados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido se cromatografió en Kieselgel con éter. Se obtuvieron 696 mg de 1-bencil-N'-indano-5-ilo-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina en forma de aceite incoloro. Para la elaboración del clorhidrato, se disolvió una base en 10 mL de butanona y se transformó con 2.80 mL de ácido clorhídrico estándar 1.85 M. El residuo de la solución fue aspirado y secado. Se obtuvieron 540 mg de diclorhidrato de 1-bencil-N'-indano-1-ilo-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis-trans

Ejemplo 17: N'-indano-1-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina

266 mg de 1-aminoindano y 434 mg de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona, se disolvieron bajo argón seco en 10 mL de 1,2 dicloroetano y 10 mL de THF. A esta mezcla se agregó 2 mmol de ácido glacial y 600 mg de acetoxi borohidruro de sodio y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se evaporó para la preparación y los residuos se llevaron con sosa cáustica 5 molar a pH 11. Se rebajó la fase alcalina con 10 mL de agua y se extrajo con 5 veces 20 mL de acetato de etilo. Los extractos purificados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido se cromatografió en Kieselgel con acetato de etilo/etanol en una proporción de 1:1. Se obtuvieron 200 mg de N'-indano-1-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina en forma de sólido blanco (P.f. 99-101 °C).

Ejemplo 18: N'-(1H-indol-5-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina

264 mg de 5-aminoindano y 434 mg de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona, se disolvieron bajo argón seco en 10 mL de 1,2 dicloroetano. A esta mezcla se agregaron 2 mmol de ácido acético glacial y 600 mg de acetoxi borohidruro de sodio y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Para su procesamiento, se evaporó la preparación y los residuos se llevaron con sosa cáustica 5 molar a pH 11. Se rebajó la fase alcalina con 10 mL de agua y se

154
144

extrajo con 4 veces 20 mL de acetato de etilo. Los extractos purificados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido se cromatografió en Kieselgel con acetato de etilo/etanol en una proporción de 1:1. Se obtuvieron 315 mg de N'-(1H-Indol-5-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexan-1,4-diamina en forma de sólido blanco (P.f. 191-192 °C).

Ejemplo 19: N'-(1H-Indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

282 mg de C-(1-H-indol-3-ilo)-metilamina se disolvieron, bajo argón seco, en 15 mL de 1,2 dicloroetano y 5 mL de THF hasta quedar casi transparente. Después de agregar 435 mg de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexano, 4 mmol de ácido acético glacial y 560 mg de acetoxi borohidruro de sodio y agitar por 72 horas a temperatura ambiente se formó una suspensión. Para su procesamiento, se agregaron a la mezcla 20 mL de agua y se agitó con fuerza. Se separó la fase orgánica de la acuosa se extrajo dos veces, cada una con 10 mL de éter y se hizo alcalina con sosa cáustica 5 molar. La fase acuosa se extrajo 4 veces, cada una con 10 mL de acetato de etilo. Se precipitó un sólido, que se disolvió calentando en acetato de etilo (50 mL). Los extractos purificados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 382 mg de producto bruto cristalizado, de una mezcla de 1 mL de metanol y 50 mL de acetato de etilo. La precipitación se aspiró y se lavó con un poco de acetato de etilo frío. Se obtuvieron 156 mg de N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans.

Ejemplo 20: N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

Se evaporó la lejía madre obtenida del ejemplo 19. Se obtuvieron 173 mg de N'-(1H-Indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar (P.f. 170-176 °C).

Ejemplo 21: N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

320 mg de triptamina se disolvieron, bajo argón seco, en 10 mL de 1,2 dicloroetano. Después de agregar 435 mg de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexano, 229 μ L de ácido acético glacial y 550 mg de acetoxi borohidruro de sodio se agitó la suspensión por 3 días a temperatura ambiente. Para su procesamiento, se agregaron a la mezcla de reacción 20 mL de agua. La fase orgánica fue separada. Se extrajo una vez con éter la fase acuosa y luego con sosa cáustica hizo fuertemente alcalina. La fase acuosa fue turbia lechosa a 10 pH. Se extrajo 4 veces, cada una con 10 mL de acetato de etilo, se purificaron los extractos y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido de 674 mg se cristalizó dos veces con 5 mL de acetato de etilo. Se obtuvieron 22 mg de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexan-1,4-diamina, diastereómero no polar (P.f. 134-138 °C).

15 Ejemplo 22: N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexan-1,4-diamina, mezcla cis/trans

Se obtuvieron, como se describió en el ejemplo 21, también 320 mg de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexan-1,4-diamina, como mezcla cis/trans

20

Ejemplo 23: N'-indano-5-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

266 mg de 5-aminoindano y 434 mg de 4-dimetilamino-4-fenilo-ciclohexanona, se disolvieron, bajo argón, en 10 mL de 1,2 dicloroetano seco. A esta mezcla se agregó 2 mmol de ácido acético glacial y 600 mg de acetoxi borohidruro de sodio y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Para la preparación, se evaporó la mezcla de reacción y los residuos se llevaron a pH 11 con sosa cáustica 5 molar. Se rebajó la fase alcalina con 10 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 mL). Los extractos purificados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido se cromatografió en Kieselgel con acetato de etilo y etanol en una proporción de 1:1. Se obtuvieron 270 mg de N'-indano-5-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar en forma de sólido blanco (P.f. 162-164 °C).

30

Ejemplo 24: N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

3 348 mg, 2mmol de DL- α -metiltriptamina se disolvieron bajo argón en 10 mL de dicloroetano seco. Se agregaron, 435 mg de 4-dimetilamino-fenilciclohexanona y 229 μ L de ácido acético glacial y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después se le agregó 550 mg de acetoxi borohidruro de sodio y se agitó la suspensión durante 4 días a temperatura ambiente. El procesamiento se
10 hizo con 15 mL de agua. Se separó la fase clara y de la fase acuosa se extrajo dos veces con 10 mL de éter y se alcalinizó fuertemente con sosa cáustica (pH >10). La fase acuosa se extrajo con 4 veces 10 mL de acetato de etilo, los extractos purificados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido de 723 mg, se cristalizó dos veces con una
15 mezcla de acetato de etilo y clorhexano de 2mL/6mL. Se obtuvo una fracción de 128 mg de N'-[2-(1H-Indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar a (P.f. 155-162 °C).

Ejemplo 25: N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
20

Se obtuvieron como fue descrito en el ejemplo 24, también 375 mg de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
25

Ejemplo 26: N'-[2-(5-benciloxi-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

440 mg, 1.65 mmol de 5-benciloxitriptamina se disolvieron en una solución ligeramente turbia, bajo argón seco, 14 mL de 1,2 dicloroetano seco. Después de agregar 359 mg, 1.65 mmol de 4-dimetilamino-4-fenilclorexano y 189 μ L de ácido acético glacial, se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. A continuación se le agregaron 462 mg de acetoxi borohidruro de sodio y se agitó la suspensión durante cuatro días a temperatura ambiente. Para la preparación se transformó la
30

150
149
147

mezcla de reacción con 15 mL de agua. Se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con 20 mL de éter y se alcalinizó fuertemente con sosa cáustica. Se extrajo con 2 veces 19 mL de éter y con 4 veces 10 mL de acetato de etilo. Los extractos purificados se secaron sobre sulfato de amonio se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido de 686 mg se cristalizó con una mezcla de 35 mL/5mL de acetato de etilo o clorhexano. Se obtuvieron 396 mg de N'-(2-(5-benciloxi-1H-indol-3-ilo)-etilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans (P.f. 130-134 °C).

10 Ejemplo 27: diclorhidrato de N'-(9H-fluoren-1-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano 1,4- diamina

181 mg, 1mmol de 1-aminofluoreno y 217 mg, 1mmol de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexano se disolvieron, bajo argón, en 10 mL de 1,2-dicloroetano seco. A esta mezcla se le agregó 1 mmol de ácido acético glacial y 300 mg de acetoxi borohidruro de sodio y se agitó la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente. Se evaporó para la preparación y los residuos se llevaron con sosa cáustica 5 molar a pH 11. Se rebajó la fase alcalina con 10 mL de agua y se extrajo 4 veces, cada una con 20 mL de acetato de etilo. Los extractos purificados se secaron sobre sulfato de amonio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido se cromatografió en Kieselgel con acetato de etilo y etanol en una proporción de 1:1. Se obtuvieron 200 mg de diclorhidrato de N'-(9H-fluoren-1-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano 1,4-diamina en forma de un aceite incoloro que para su elaboración se disolvió en 5 mL de butanona y se transformó con 0.7 mL de 185 M de ácido clorhídrico etanólico. Los 220 mg de diclorhidrato de N'-(9H-fluoren-1-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano 1,4-diamina obtenido fue aspirado y secado (P.f. 223-225°C).

30 Ejemplo 28: diclorhidrato de N'-indano-2-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

266 mg, 2 mmol de 2-aminoindano y 434, 2 mmol de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona, se disolvieron en 10 mL 1,2 dicloroetano seco bajo argón. A esta mezcla se agregó 2 mmol de ácido acético glacial y 600 mg de acetoxi borohidruro

15T
48

de sodio y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Para la preparación, se evaporó y los residuos se llevaron con sosa cáustica 6 molar a pH 11. Se diluyó la fase alcalina con 10 mL de agua y se extrajo 4 veces, cada una con 20 mL de acetato de etilo. Los extractos purificados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido se cromatografió en Kieselgel con acetato de etilo y etanol en una proporción de 1:1. Se obtuvieron 490 mg de diclorhidrato de N'-indano-2-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans en forma de sólido blanco, que para la elaboración se disolvió en 10 mL de butanona y se transformó con 2 mL de 185 M de ácido clorhídrico metanólico. Los 540 mg de diclorhidrato de N'-indano-2-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans obtenidos a (P.f. 224-226 °C) se aspiraron y se secaron.

Ejemplo 29: diclorhidrato de N'-(9H-fluoren-9-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

362 mg, 2 mmol de 9-aminofluoreno y 434, 2mmol de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona, se disolvieron en 10 mL de 1,2 dicloroetano seco bajo argón. A esta mezcla se agregó 2 mmol de ácido acético glacial y 600 mg de acortoxi borohidruro de sodio y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Para la preparación los residuos se evaporaron y se llevaron con sosa cáustica 5 molar a pH 11. Se rebajó la fase alcalina con 10 mL de agua y se extrajo con 5 veces 20 mL de acetato de etilo. Los extractos purificados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido se cromatografió en Kieselgel con acetato de etilo y etanol en una proporción de 1:1. Se obtuvieron 440 mg de diclorhidrato de N'-(9H-fluoren-9-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans en forma de sólido blanco, que para la elaboración se disolvió en 10 mL de butanona y se transformó con 1.55 mL de 185 M de ácido clorhídrico etanólico (1.55 mL). Se aspiraron y secaron los 460 mg (P.f. 202-205°C) de la mezcla cis/trans obtenida, de diclorhidrato de N'-(9H-fluoren-9-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina.

Ejemplo 30: 1-bencil-N'-(9H-fluoren-9-ilo)-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina

130
189

181 mg, 1 mmol de 1-aminofluoreno y 231 mg, 1 mmol de 4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexanona, se disolvieron en 10 mL de 1,2 dicloroetano seco bajo argón. A esta mezcla se agregó 2 mmol de ácido acético glacial y 300 mg de acetoxi borohidruro de sodio y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente.

- 5 Para la preparación, se evaporó y los residuos se llevaron con sosa cáustica 5 molar a pH 11. Se rebajó la fase alcalina con 10 mL de agua y se extrajo 4 veces, cada una con 20 mL de acetato de etilo. Los extractos purificados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido se cromatografió en Kieselgel con acetato de etilo y etanol en una proporción de 1:1.
- 10 Se obtuvieron 150 mg de diclorhidrato 1-bencil-N'-(9H-fluoren-9-ilo)-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina en forma de sólido blanco (P.f. 123-125 °C).

Ejemplo 31: 1-bencil-N'-(1H-Indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

15

292 mg de metilamina-C-(1H-indol-3-ilo) se disolvieron en 10 mL de 1,2 dicloroetano seco bajo argón. Después de agregar 463 mg de 4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexano, 4 mmol de ácido acético glacial y 550 mg de acetoxi borohidruro de sodio, como se describe en el ejemplo 3, se agitó durante 72 horas

20 a temperatura ambiente. Para la preparación se transformó la mezcla de reacción con 10 mL de agua. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter y se alcalinizó fuertemente con sosa cáustica. Se extrajo otra vez con 4 veces 10 mL de acetato de etilo. De las fases de acetato de etilo purificadas se suspendió durante la preparación una precipitación clara. Se aspiró después de

25 ser refrigerada, se lavó dos veces con acetato de etilo frío y se secó. Se obtuvieron 235 mg de mezcla cis/trans de 1-bencil-N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina a (P.f. 194-198 °C).

30

Ejemplo 32: N,N-dimetil-N'-(1-metil-1H-indol-3-ilometil)-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

450 mg de metilamina-C-(1H-indol-3-ilo) se disolvieron en 10 mL de 1,2 dicloroetano seco bajo argón. Después de agregar 609 mg de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexano 5.6 mmol de ácido acético glacial 2 g de sulfato de sodio y 770

mg de acetoxi borohidruro de sodio se agitó la suspensión durante 5 días a temperatura ambiente. Para la preparación se transformó la mezcla de reacción con 20 mL de agua. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se lavó dos veces con 5 mL éter y se alcalinizó fuertemente con sosa cáustica. Se extrajo otra vez con de acetato de etilo. Se extrajo con 2 veces 5 mL de éter y 4 veces 10 mL de acetato de etilo. Los extractos purificados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido se cromatografió en Kieselgel con metanol trietilamina en una proporción de 100:1. Se obtuvieron 52 mg de mezcla cis/trans de N,N-dimetil-N'-(1-metil-1H-indol-3-ilometil)-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

Ejemplo 33: N,N-dimetil-N'-(1-metil-1H-indol-3-ilometil)-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar

Se obtuvieron, como se describe en el ejemplo 332, 106 mg del diastereómero polar N,N-dimetil-N'-(1-metil-1H-indol-3-ilometil)-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina

Ejemplo 34: diclorhidrato de N'-(2-benzo[b]tiofen-3-ilo-etil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

Se suspendió 1.16 g, 30.3 mmol de hidruro de aluminio y litio en 100 mL de éter dietílico seco. En esta suspensión, se agregó en argón, 4.04 g, 30.3 mmol de cloruro de aluminio libre de agua. Cinco minutos después se le agregó una solución de 5.25 g, 30.3 mmol de benzo[b]tiofen en 70 mL de éter dietílico. Después de la adición completa, hirvió a reflujo durante cuatro días. La mezcla de reacción se transformó otra vez con 930 mg de hidruro de aluminio y litio y 500 mg de cloruro de aluminio y se hirvió a reflujo por ocho horas más. Para la preparación se neutralizó con una solución acuosa de 80 mL al 20 % de tartrato de sodio y potasio. Se separaron las fases después de terminarse el desarrollo de gases y se aspiró la fase acuosa turbia en vidrio poroso. Se lavaron los residuos de la frits con acetato de etilo y se extrajo la fase acuosa clara con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre nitrato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvo 3.7 g de benzo[b]tiofen-3-etilamino en bruto, en forma de aceite color caoba. En el tratamiento con ácido clorhídrico se produjo un

diorhidrato pegajoso que se transportó de inmediato otra vez a la base libre. Se obtuvieron 794 mg o sea 15 % de benzo[b]tiofen-3-etilamina en forma de aceite amarillo, que se usó en la siguiente síntesis.

- 5 289 mg, 1.6 mmol de benzo[b]tiofen-3-etilamino se disolvieron bajo argón en 10 mL de 1,2 dicloroetano. Después de agregar 354 mg, 1.6 mmol de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexano y 2 g de sulfato de sodio, se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se le agregó una porción de 440 mg, 2.9 mmol de acetoxi borohidruro de sodio a la mezcla de reacción. Después de tres días, se le agregó 4 mmol de
10 ácido acético glacial y se siguió agitando a temperatura ambiente por 24 horas más. Para la preparación se agregó 20 mL de agua y se aspiró la mezcla de reacción. La sustancia obtenida se disolvió con una solución de carbonato de sodio dos molar y acetato de etilo. La fase orgánica fue separada. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo de 213 mg obtenido, sólido, pero
15 pegajoso, se disolvió en 5 mL de butanona y se transformó a temperatura ambiente en 500 µL, 1.5 mmol de HCl etanólico. Después de dos horas, se evaporó la solución para secarse. Los residuos se suspendieron en 5 mL de éter dide etílico, se aspiraron y se volvieron a lavar con 3 veces 3 mL de éter dide etílico. Se obtuvieron 217 mg de una mezcla cis/trans de diclorhidrato de N'-(2-benzo[b]tiofen-3-ilo-etil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina (P.f. 164-167
20 °C) en forma de sustancia sólida beige-café.

Ejemplo 35: diclorhidrato de N'-2(benzo[b]tiofen-3-ilo-etil)-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

- 25 350 mg, 1.9 mmol de benzo[b]tiofen-3-etilamino se disolvieron bajo argón en 10 mL de 1,2 dicloroetano. Después de agregar 463 mg, 2 mmol de 4-dimetilamino-4-ciclohexano, 2 mmol de ácido acético glacial y 2 g de sulfato de sodio libre de agua, se agitó durante una hora a temperatura ambiente. A continuación se le
30 agregó en una porción 550 mg, 2.5 mmol de acetoxi borohidruro de sodio a la mezcla de reacción y se agitó durante cuatro días a temperatura ambiente. Para la preparación se rebajó con 10 mL de 1,2 dicloroetano y 15 mL de agua. Se aspiró la precipitación de 378 mg que quedó, (P.f. 225-233 °C). Se ganaron 353 mg de un aceite amarillo al extraer con sosa cáustica y 5 molar y llevar a pH 11 la fase

152

acuosa con acetato de etilo. A través de disolver otra vez en ácido clorhídrico en ambas partes se pudo isolar la extracción con 2 veces 5 mL de éter dietílico y continuar con el ajuste de la fase acuosa con sosa cáustica 5 molar a pH 11, así como la extracción con 3 veces 2 mL de acetato etílico, 438 mg de producto en bruto, en forma de aceite viscoso. 366 mg de la mezcla de diastereómero obtenido, se disolvió en 30 mL de butanona y se transformó a temperatura ambiente con 847 µl, o 2.8 mmol de ácido clorhídrico etanólico. El residuo que se formó se disolvió con rapidez y desapareció otra vez durante los 4 días a temperatura ambiente en que reposó. Después de treinta minutos en refrigeración se aspiraron los residuos con 3 veces 3 mL de butanona, se lavaron y se secaron. El sólido amarillo claro que se obtuvo es una mezcla de cis/trans de un diclorhidrato de N'-2(benzo[b]tiofen-3-ilo-etil)-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina

Ejemplo 36: diclorhidrato de N'-acenaften-1-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar

339 mg de acenafteno-1-iloamino y 435 mg de 4-dimetilamino-4-fenilo-ciclohexano se disolvieron bajo argón en 20 mL de 1,2 dicloroetano. A esta mezcla se le agregaron 2 mmol de ácido acético glacial y 800 mg de acetod borohidruro de sodio y se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. Para su procesamiento, se evaporó la mezcla de reacción y el residuo se llevó con sosa cáustica 5 molar a pH 11. La fase alcalina se redujo con 10 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo 4 veces 20 mL. Los extractos purificados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se cromatografió en Kieselgel con acetato de etilo y etanol en proporción de 1:1. Se obtuvieron 130 mg de diastereómero polar de N'-acenaften-1-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina en forma de sólido blanco. Se transformaron en 115 mg del diclorhidrato correspondiente (P.f. 214-216 °C) con 0.5 mL de ácido clorhídrico 1.85 M en 5 mL de 2 butanona,

Ejemplo 37: diclorhidrato de N'-acenaften-1-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

Se obtuvieron 250 mg del diastereómero no polar de N'-acenaften-1-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, como se describió en el ejemplo 36, en forma de sólido blanco. Se perdieron 300 mg (P.f. 190-192 °C) de los 0.9 mL de 1.85 M de ácido clorhídrico en los 10 mL de butanona del diclorhidrato correspondiente.

Ejemplo 38: clorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-5-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

300 mg de 5-aminobenzotiofeno y 483 mg de 4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexano se disolvieron bajo argón en 20 mL de 1,2-dicloroetano. A esta mezcla se le agregó 2 mmol de ácido acético glacial y 600 mg de acetoxi borohidruro de sodio y se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. Para su procesamiento, se evaporó la mezcla de reacción y el residuo se llevó con sosa cáustica 5 molar a pH 11. La fase alcalina se redujo con 10 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (6 x 20 mL). Los extractos purificados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron.

se seca, se filtra y se evapora. El producto bruto se cromatografió con acetato de etilo/etanol (1:1) en Kieselgel. Se obtuvieron 520 mg del diastereómero no polar de la N'-benzo[b]tiofen-5-ilo-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina en forma de un sólido blanco, del cual se preparó el diclorhidrato correspondiente (621 mg; P.f. 140-142 °C) mediante ácido clorhídrico etanólico 1.85 M (1.93 mL) en 2-butanona (15 mL).

Ejemplo 39: clorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-5-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

Se disolvieron 300 mg de 5-aminobenzotiofeno y 435 mg de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona, bajo argón, en 1,2-dicloroetano (20 mL). A esta mezcla se agregaron ácido acético glacial (2 mmol) y 600 mg de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó 24 horas a temperatura ambiente. Para procesarla, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se ajustó a pH 11 con sosa cáustica 5 molar. La fase alcalina se rebajó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

evaporaron. El producto bruto se cromatografió con acetato de etilo/etanol (1:1) en Kieselgel. Se obtuvieron 230 mg del diastereómero no polar de la N'-benzo[b]tiazol-5-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina en forma de sólido blanco, que se transformaron en el clorhidrato correspondiente (243 mg; P.f. 155-157 °C) mediante ácido clorhídrico etanólico 1.85 M (0.54 mL) en 2-butanona (8 mL).

Ejemplo 40: diclorhidrato de N'-benzotiazol-6-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

Se disolvieron 300 mg de 6-aminobenzotiazol y 435 mg de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona, bajo argón, en 1,2-dicloroetano seco (20 mL). A esta mezcla se agregaron ácido acético glacial (2 mmol) y 600 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Para procesarla, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se ajustó a pH 11 con sosa cáustica 6 molar. La fase alcalina se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se cromatografió con acetato de etilo/etanol (1:1) en Kieselgel. Se obtuvieron 220 mg del diastereómero no polar de la N'-benzotiazol-6-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, como sólido rojo, del cual se obtuvo el diclorhidrato correspondiente (35 mg; P.f. 122-126 °C) con ácido clorhídrico etanólico 1.85 M (0.15 mL) en 2-butanona (2 mL).

Ejemplo 42: diclorhidrato de N'-[2-(1H-Indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar.

Se disolvió DL- α -metiltriptamina (3.00 g), 1.72 mmol) en dicloroetano (10 mL), bajo argón. Después de agregar 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona (3.70 g) y ácido acético glacial (1.5 mL), se agitó una hora a temperatura ambiente. Después se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (4.7 g) y la suspensión se agitó 4 días a temperatura ambiente. Para procesarla, la mezcla de reacción se hizo reaccionar con 1,2-dicloroetano (20 mL) y agua (50 mL). Las fases claras se separaron, la fase acuosa se lavó con éter (2 x 20 mL) y después con sosa cáustica 5 molar se ajustó fuertemente alcalina. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 30

mL), los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido (5.8 g, sólido beige café) se fraccionó en forma aproximada con metanol/trietilamina (199:1) en Kieselgel y finalmente se purificó de nuevo, pero en forma fina. Se obtuvieron 1.20 g del diastereómero no polar de la N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina (P.f. 158-160 °C). De 1 g de este compuesto se obtuvo el diclorhidrato correspondiente (977 mg; P.f. 170-174 °C) mediante clorotrimetilsilano (840 µL) en 2-butanona/acetona (100 mL/30 mL).

10 Ejemplo 43: diclorhidrato de N'-adamantan-2-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina

Se disolvieron 302 mg de 2-adamantilamina y 434 mg de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona en tetrahidrofureno seco (15 mL) y 1,2-dicloroetano (5 mL) bajo argón. A esta mezcla se agregaron 800 mg de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó durante 23 horas a temperatura ambiente. Para procesarla, la mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se mezcló con ácido clorhídrico 1 M (20 mL) y éter (40 mL). La fase acuosa se lavó con éter (2 x 20 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se cromatografió con acetato de etilo/metanol (4:1) en Kieselgel. Se obtuvieron 130 mg de N'-adamantan-2-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina en forma de sólido beige, con los cuales se preparó el diclorhidrato (132 mg) correspondiente mediante ácido clorhídrico etanólico (0.34 mL) en 2-butanona (6 mL), que se descompone por calentamiento a 237 °C.

25

Ejemplo 44: diclorhidrato de N'-(9-etil-9H-carbazol-3-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

Se disolvieron 421 mg de 3-amino-9-etilcarbazol y 435 mg de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona en 1,2-dicloroetano seco (20 mL) bajo argón. A esta mezcla se agregaron ácido acético glacial (2 mmol) y 600 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Para su procesamiento, la mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se ajustó a pH 11 con sosa cáustica 5 molar. La fase alcalina se rebajó con agua (10 mL) y se

30

extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se cromatografió con acetato de etilo/etanol (1:1) en kieselgel. Se obtuvieron 288 mg del diastereómero no polar de la N'-(9-etil-9H-carbazol-3-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina en forma de sólido café, con el cual se precipitó el diclorhidrato correspondiente (339 mg; P.f. 145-150 °C) con ácido clorhídrico etanólico 1.85 M (0.95 mL) en 2-butanona (10 mL).

Ejemplo 45: clorhidrato de N'-(3H-benzotriazol-5-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

Se disolvieron 268 mL de 5-aminobenzotriazol y 435 mg de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona en 1,2-dicloroetano seco (20 mL) bajo argón. A esta mezcla se agregaron ácido acético glacial (2 mmol) y 600 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, y se agitó 24 horas a temperatura ambiente. Para procesarla, la mezcla de reacción se evaporó y se ajustó el residuo a pH 11 con sosa cáustica 5 molar. La fase alcalina se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se cromatografió con acetato de etilo/etanol (1:1) en Kieselgel. Se obtuvieron 135 mg del diastereómero no polar de la N'-(3H-benzotriazol-5-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina en forma de sólido blanco, con el cual se precipitó el clorhidrato correspondiente (98 mg; P.f. 168-173 °C) mediante ácido clorhídrico etanólico 1.85 M (0.54 mL) en 2-butanona (5 mL).

Ejemplo 46: clorhidrato de N'-(3H-benzotriazol-5-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar

Como se describió en el ejemplo 45, se obtuvieron también 122 mg del diastereómero polar de la N'-(3H-benzotriazol-5-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina en forma de sólido blanco, con los cuales se precipitó el diclorhidrato correspondiente (118 mg; P.f. 185-189 °C) mediante ácido clorhídrico etanólico 1.85 M (0.5 mL) en 2-butanona (5 mL).

Ejemplo 47: diclorhidrato de N'-(9H-fluoren-9-ilo)-N,N-dimetil-1-tiofen-2-ilo-

ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

- Se disolvió 2-yodotiofeno (22.9 g) en THF (80 mL) bajo argón, y se agregó cloruro de isopropilmagnesio 2 M (35.7 mL) en THF a 0 °C, durante 30 min. Después d
- 5 un tiempo de reacción de una hora a 3-5 °C, se agregó 8-dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (10 g) sustituido en tetrahidrofurano (20 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Para procesarla, a la mezcla se agregó solución saturada de NH_4Cl (85 mL), se extrajo con éter dietílico (3 × 100 mL), los extractos reunidos se lavaron con agua (50 mL) y con solución saturada
- 10 de NaCl (50 mL), se secaron y se evaporaron. El producto bruto obtenido (21.3 g, aceite café oscuro) se disolvió en 2-butanona (140 mL) y se transformó en el clorhidrato de dimetil-(8-tiofen-2-ilo-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilo)-amina (sólido blanco; 8.74 g), con clorometilileno (9.1 mL).
- 15 El clorhidrato de dimetil-(8-tiofen-2-ilo-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilo)amina (8.68 g) se disolvió en ácido clorhídrico 7.5 M (28 mL), se agitó 48 horas a temperatura ambiente y finalmente se extrajo con éter dietílico (2 × 50 mL). La fase acuosa se ajustó alcalina, bajo enfriamiento con hielo, con sosa cáustica 5 M, se extrajo con diclorometano (3 × 50 mL), se secó y se evaporó. Se obtuvo 4-dimetilamino-4-
- 20 tiofen-2-ilo-ciclohexanona como sólido amarillo (5.66 g, P.f. 108 a 110 °C).
- 362 mg de 8-aminofluoreno y 434 mg de 4-dimetilamino-4-tiofeno-2-ilo-ciclohexanona se disolvieron en 1,2-dicloroetano seco (10 mL), bajo argón. A esta mezcla se agregaron ácido acético glacial (2 mmol) y 600 mg de
- 25 triaceloxiborohidruro de sodio y se agitó 24 horas a temperatura ambiente. Para procesarla, la mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se ajustó a pH 11 con sosa cáustica 5 molar. La fase alcalina se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 × 20 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se secaron, filtraron y evaporaron. El producto bruto se cromatografió con
- 30 acetato de etilo/etanol (1:1) en Kieselgel. Se obtuvieron 440 mg de una mezcla cis-trans de N'-(8H-fluoren-8-ilo)-N,N-dimetil-1-tiofen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina en forma de sólido blanco, con los cuales se precipitó el diclorhidrato correspondiente (460 mg; P.f. 202-205 °C) mediante ácido clorhídrico etanólico (1.55 mL) en 2-butanona (10 mL).

15
13

Ejemplo 48: diclorhidrato de N'-ciclooctil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina

- 5 Se disolvieron 254 mg de ciclooctilamina y 434 mg de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona en tetrahidrofurano seco (15 mL) y 1,2-dicloroetano (5 mL) bajo argón. A esta mezcla se agregaron ácido acético glacial (120 mg) y 600 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, y se agitó 18 horas a temperatura ambiente. Para su procesamiento, la mezcla de reacción se evaporó, el residuo se lavó con ácido clorhídrico 1 molar (20 mL) y con éter (2 × 30 mL). La fase acuosa se ajustó alcalina con sosa cáustica 5 molar y se extrajo con éter (3 × 30 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto (515 mg) se cromatografió con metanol en Kieselgel. Se obtuvieron 108 mg de la N'-ciclooctil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina en forma de aceite incoloro, con el cual se precipitó el diclorhidrato correspondiente (102 mg; P.f. 247-249 °C) mediante ácido clorhídrico etanólico 3.3 M (0.25 mL) en 2-butanona (2 mL).

20 **Ejemplo 49: N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar**

- Se disolvieron 970 mg de C-(1H-indol-3-ilo)metilamina y 1.44 mg de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona en tetrahidrofurano seco (15 mL) y 1,2-dicloroetano (50 mL), bajo argón. A esta mezcla se agregaron ácido acético glacial (13.2 mmol) y 1.82 g de triacetoxiborohidruro de sodio, y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Para su procesamiento, la mezcla de reacción se evaporó, el residuo se trató con agua (20 mL) y éter (30 mL) y se agitó enérgicamente. La fase acuosa se separó, se lavó con éter (2 × 15 mL), se ajustó a pH 11 con sosa cáustica 5 molar y se extrajo con acetato de etilo (5 × 25 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto (2.11 g) se cromatografió con metanol/trietilamina (199:1) en Kieselgel. Se obtuvieron 465 mg del diastereómero no polar de la N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina (P.f. 182-184 °C), con los cuales precipitó el diclorhidrato correspondiente (498 mg, P.f. 164-168 °C)

mediante clorotrimetileilano (443 μ L) en 2-butanona/acetona (20 mL/50 mL).

Ejemplo 50: diclorhidrato de N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar

5

Se obtuvieron 360 mg del diastereómero polar de la N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, como se describió para el ejemplo 69, con los cuales precipitó el diclorhidrato correspondiente (435 mg; P.f. 185-188 °C) mediante clorometilsilano (328 μ L) en 2-butanona/acetona (10 mL/25 mL).

10

Ejemplo 51: diclorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-3-ilometil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

15

Se disolvió benzotiofen-3-carbaldehído (4.0 g, 24.6 mmol) en una mezcla de piridina (25 mL) y etanol (25 mL). Con agitación se agregó clorhidrato de hidroxilamina (3.4 g, 49.2 mmol). La mezcla se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, y después se calentó a reflujo durante 8 horas. Se formó una solución marrón. Para procesarla, se evaporó, y se liberó de la piridina residual por destilación con etanol (3 $\times$ 50 mL). Al residuo oleoso se agregó agua y se agitó vigorosamente durante la noche. El sólido rosa remanente se succionó, se lavó con agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 4.3 g de oxima de benzotiofeno-3-carbaldehído (P.f. 87-89 °C).

20

25

La oxima de benzotiofen-3-carbaldehído (3.96 g, 22.3 mmol) se disolvió en metanol (100 mL) y sosa cáustica 5 molar (100 mL), y se agregó poco a poco aleación de Devarda (14.1 g) bajo argón. Con ello se calentó y se desprendió hidrógeno. Se agitó 18 horas. El procesamiento siguió con adición lenta de agua (100 mL) con la cual se produjo de nuevo una vigorosa reacción. La mezcla se filtró en Celite, el metanol se separó al vacío y la fase acuosa restante se extrajo con éter dietílico (3 $\times$ 50 mL). Después de evaporar la fase orgánica quedaron 1.43 g de C-benzo[b]tiofen-3-ilo-metilamina en forma de aceite verde. A una solución de esa amina (1.3 g, 8 mmol) en 2-butanona (5 mL) se agregó ácido clorhídrico etanólico 3.3 molar (3.6 mL, 12 mmol), con lo que precipitó 1.18 g de diclorhidrato de C-benzo[b]tiofen-3-ilo-metilamina en forma de sólido blanco.

30

165
160

cristalino, con punto de fusión de 254 a 256 °C.

Se disolvieron 449 mg de C-benzo[b]tiofen-3-ilo-metilamina y 434 mg de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona en tetrahidrofurano seco (20 mL) y 1,2-dicloroetano (7 mL) bajo argón. A esta mezcla se agregaron ácido acético (165 mg) y 825 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, y se agitó a temperatura ambiente durante 41 horas. Para su procesamiento, la mezcla de reacción se evaporó, se tomó el residuo con ácido clorhídrico 1 molar (20 mL) y se lavó con éter (2 x 20 mL). La fase acuosa se ajustó a pH 8-9 con sosa cáustica 1 molar y se extrajo con éter. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto cristalino amarillo (787 mg) se disolvió en metanol (7 mL) para su separación cromatográfica, en la que se separó el diastereómero no polar. Se obtuvieron 247 mg del diastereómero no polar de la N'-benzo[b]tiofen-3-ilometil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina (P.f. 138-140 °C), con los cuales se obtuvo el diclorhidrato correspondiente (187 mg; P.f. 225-230 °C) mediante ácido acético etanólico 3.3 M (0.8 mL) en 2-butanona (26 mL).

Ejemplo 52: diclorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-3-ilometil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar

Como se describió para el ejemplo 51, la solución metanólica del producto bruto se cromatografió con metanol en Kieselgel. Se obtuvieron 113 mg del diastereómero polar de la N'-benzo[b]tiofen-3-ilometil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina en forma de aceite incoloro, que se transformó en el diclorhidrato correspondiente, en forma de sólido blanco (120 mg, P.f. 252-254 °C) mediante ácido clorhídrico etanólico 3.3 molar (0.28 mL) en 2-butanona (10 mL).

Ejemplo 53: clorhidrato de N'-antracen-2-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

Se disolvieron 386 mg de 2-aminoantraceno y 434 mg de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona en 1,2-dicloroetano seco (20 mL), bajo argón. A esta mezcla se agregaron ácido acético glacial (2 mmol) y 800 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Para procesarla, la

130
Kef

mezcla de reacción se evaporó, el residuo se ajustó a pH 11 con sosa cáustica 5 molar y se extrajo con acetato de etilo (4 × 20 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El producto seco se cromatografió con acetato de etilo/etanol (1:1) en Kieselgel. Se obtuvieron 132 mg del diastereómero no polar de la N'-antracen-2-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina en forma de sólido verde, con los cuales se obtuvo el clorhidrato correspondiente (104 mg; PF 169-172 °C), mediante ácido clorhídrico estándar 1.85 molar (0.46 mL en 2-butanona (5 mL).

10 **Ejemplo 54: diclorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-3-ilometil-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar**

Se disolvieron 391 mg de C-benzo[b]tiofen-3-ilo-metilamina y 554 mg de 4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexanona en tetrahidrofurano seco (18 mL) y 1,2-dicloroetano (6 mL), bajo argón. A esta mezcla se agregaron ácido acético glacial (144 mg) y 720 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, y se agitó 22 horas a temperatura ambiente. Para procesarla, la mezcla de reacción se evaporó, se tomó el residuo con ácido clorhídrico 1 molar (20 mL) y se lavó con éter (2 × 20 mL). La fase acuosa se ajustó a pH 8-9 con sosa cáustica 1 molar y se extrajo con éter (3 × 20 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El aceite amarillo claro obtenido (904 mg) se cromatografió con metanol en kieselgel. Se obtuvieron 365 mg del diastereómero no polar de la N'-benzo[b]tiofen-3-ilometil-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, de los cuales se obtuvo el diclorhidrato correspondiente (364 mg; P.f. 246-256 °C) mediante ácido clorhídrico etanólico 3.3 M (0.88 mL) en 2-butanona (25 mL).

Ejemplo 55: diclorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-3-ilometil-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar

30 Se obtuvieron 347 mg del diastereómero polar de la N'-benzo[b]tiofen-3-ilometil-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, como se describió en el ejemplo 54, de los cuales se preparó el correspondiente diclorhidrato (418 mg; P.f. 242-248 °C) mediante ácido clorhídrico etanólico 3.3 molar (0.83 mL) en 2-butanona (25 mL).

162

Ejemplo 56: diclorhidrato de N'-[2-(1H-Indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-naftalen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

Se preparó una solución de Grignard con magnesio (2.05 g) y 2-bromonaftaleno (17.7 g) en tetrahidrofurano seco (85 mL). Esta solución de Grignard se agitó una hora más a temperatura de ebullición. Después se agregó gotearo, a temperatura ambiente, 8-dimetilamino-1,4-dioxo-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (9.0 g) disuelto en tetrahidrofurano seco (70 mL), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al terminar la reacción, el conjunto se hizo reaccionar con solución saturada de cloruro de amonio bajo enfriamiento con hielo; se extrajo con éter dietílico (2 x 70 mL), se evaporó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Para purificarlo, el producto bruto (24.2 g) se disolvió en 2-butanona (130 mL) y se hizo reaccionar con Me₃SiCl (14.8 mL) bajo enfriamiento con hielo. Después de 6 horas, se succuló la dimetil-(8-naftalen-2-ilo-1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-8-ilo)-amina precipitada (sólido blanco; 6.09 g).

El clorhidrato de dimetil-(8-naftalen-2-ilo-1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-8-ilo)-amina (6.09 g) se disolvió en ácido clorhídrico 7.5 N, se agitó 32 horas a temperatura ambiente y se extrajo al final con éter dietílico (3 x 30 mL). La fase acuosa se hizo alcalina, bajo enfriamiento con hielo, con solución de amoníaco al 25 % y se extrajo con 1,2-dicloroetano (3 x 30 mL). Los extractos reunidos se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. Se obtuvieron 4.48 g de 4-dimetilamino-4-naftalen-2-ilo-ciclohexanona en forma de sólido blanco (P.f. 81-83 °C).

El diclorhidrato del diastereómero no polar de la N'-[2-(1H-Indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-naftalen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina se obtuvo por aminación reductora de la 4-dimetilamino-4-naftalen-2-ilo-ciclohexanona con triptamina, en forma análoga a la de los ejemplos descritos arriba.

Ejemplo 57: diclorhidrato de N'-[2-(1H-Indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

Se disolvieron 1.12 g de triptamina y 1.52 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona en tetrahidrofurano seco (12 mL) y 1,2-dicloroetano (40 mL),

bajo argón. A esta mezcla se agregaron ácido acético glacial (801 μ L) y 1.92 g de triacetoxiborohidruro de sodio, y se agitó cuatro días a temperatura ambiente. Para procesarla, la mezcla de reacción se evaporó, se tomó el residuo con agua (20 mL), ácido clorhídrico 2 molar (5 mL) y éter (35 mL). La fase acuosa se separó, se lavó con éter (2 $\times$ 15 mL), se ajustó a pH 11 con sosa cáustica y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 20 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo beige café obtenido (2.0 g) se cromatografió en Kieselgel con metanol que contenía 0.75% en volumen de trietilamina. Se obtuvieron 553 mg del diastereómero no polar de la N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina (P.f. 175-178 $^{\circ}$ C), de los cuales se obtuvo el correspondiente diclorhidrato (600 mg; P.f. 216-218 $^{\circ}$ C) mediante clorotrimetilsilano en 2-butanona/acetona (20 mL/50 mL).

Ejemplo 58: diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar

Como se describió para el ejemplo 57, se obtuvieron también 546 mg del diastereómero polar de la N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina (P.f. 175-180 $^{\circ}$ C), con los cuales se obtuvo el diclorhidrato correspondiente (520 mg; P.f. 223-229 $^{\circ}$ C).

Ejemplo 59: diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar

Se obtuvieron también 546 mg del diastereómero polar de la N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina (P.f. 50-55 $^{\circ}$ C) como se describió para el ejemplo 42, de los cuales se obtuvo el diclorhidrato correspondiente (1.1 g; P.f. 194-199 $^{\circ}$ C) en forma de sólido rosa claro, mediante clorotrimetilsilano (1.0 mL) en 2-butanona (50 mL).

Ejemplo 60: diclorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo)-propionato de metilo, diastereómero no polar

Se hizo reaccionar éster metílico de L-triptófano (436 mg, 2 mmol) en 1,2-

104

dicloroetano (20 mL) con 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (435 mg, 2 mmol), ácido acético glacial (57 μ L, 1 mmol) y sulfato de sodio calcinado (2 g). Después de agitar 2 horas a temperatura ambiente se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (880 mg, 3 mmol) y se siguió agitando. Después de 3 días, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se suspendió en éter dietílico (20 mL) y NaOH 1 M (5 mL). Después de extraer las fases acuosas con éter dietílico y acetato de etilo (cada uno, 3 $\times$ 10 mL), las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces todavía en un embudo de separación con NaOH 1 M, se sacaron y se evaporaron. El residuo viscoso (718 mg) se purificó por cromatografía instantánea doble [50 g Kieselgel, eluyente: acetato de etilo/metanol (3:1), así como acetato de etilo/MeOH (1:1)] y con ello se separaron los diastereoisómeros. Se obtuvieron 270 mg del diastereómero no polar de 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo)-propionato de metilo, con los cuales se preparó el diclorhidrato correspondiente (291 mg, P.f. 175-180 °C) en forma de sólido blanco, mediante clorotrimetilsilano (244 μ L) en 2-butanona/acetona (8 mL/4 mL).

Ejemplo 61: diclorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo)-propionato de metilo, diastereómero polar

También se obtuvo el diastereómero polar del 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo)-propionato de metilo (140 mg, P.f. 60-65 °C), con el cual se obtuvo el diclorhidrato correspondiente (128 mg; P.f. 180-185 °C) en forma de sólido blanco, mediante clorotrimetilsilano (126 μ L) en 2-butanona/acetona (7 mL/3 mL).

Ejemplo 62: diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-naftalen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

Se disolvieron 4-dimetilamino-4-naftalen-2-ilo-ciclohexanona (534 mg) y DL- α -metil-triptamina (348 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (20 mL) y 1,2-dicloroetano (5 mL), bajo argón. Se agregó ácido acético (120 mg) y después de un tiempo de reacción de 15 minutos, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (800 mg). Después de 64 horas, la mezcla de reacción se filtró. Después de tomar el sólido blanco obtenido en sosa cáustica 1 M (20 mL), extracción con éter

diétilico (3 × 20 mL) y evaporación de los extractos reunidos y secos, se obtuvo un residuo oleoso (520 mg). Siguió la separación cromatográfica de la mezcla, con metanol, con lo que se obtuvieron 295 mg del diastereoisómero no polar en forma de sólido blanco (P.f. 68-70 °C). La diamina no polar se disolvió en 2-butanona (5 mL) y se atacó con ácido clorhídrico etanólico 3.3 normal (5.52 mL), con lo que se precipitó un sólido aceitoso. Después de evaporar la mezcla de reacción y agregar éter dietílico, se obtuvo el diclorhidrato del diastereómero no polar de la N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-naftalen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina (319 mg; P.f. 206-210 °C).

10

Ejemplo 63: diclorhidrato de N'-benzo[1,3]dioxol-5-ilometil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

Se disolvieron 3,4-(metilendioxi)bencilamina (250 µL) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (434 mg) en 1,2 dicloroetano seco (10 mL) bajo exclusión de oxígeno. A esta mezcla se le agregaron ácido acético glacial (2 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (600 mg). finalmente se agitó 24 horas a temperatura ambiente. Para su procesamiento, se evaporó, se ajustó a pH 11 con NaOH 5 M, se rebajó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 × 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El aceite incoloro obtenido (795 mg) se disolvió en 2-butanona (13 mL) y con clorometilsilano (718 µL se obtuvo el diclorhidrato de N'-benzo[1,3]dioxol-5-ilometil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina como mezcla de los isómeros cis/trans (sólido blanco; 790 mg, P.f. 128-131 °C).

25

Ejemplo 64: diclorhidrato de N'-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilo)-etilo]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

Se disolvió la 6-fluorotriptamina (410 mg) y la 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (545 mg) en THF (10 mL) y 1,2-dicloroetano (6 mL) bajo argón en THF (18 mL) y se trataron con ácido acético (138 mg). Después de 15 minutos se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (690 mg) y THF (5 mL). Después de 40 horas, la mezcla se evaporó, el residuo se tomó en ácido clorhídrico 1 molar (20 mL) y se extrajo con éter (2 × 20 mL). La fase acuosa se ajustó alcalina con sosa cáustica 1

30

159
106

molar (30 mL) y se extrajo con éter (3 × 30 mL). Se aisló entre las fases una sustancia blanca (785 mg), que se separó. Se trata en este caso una mezcla de los dos diastereómeros, que también se obtuvo al evaporar la fase acuosa. La mezcla total (985 mg) se separó cromatográficamente con metanol/amoniaco concentrado (500:1). El diastereómero no polar se obtuvo en forma de sólido blanco (321 mg, P.f. 185-186 °C); se disolvió en etanol (20 mL), calentando y se agregó HCl etanólico (0.79 mL). Después de una hora de agitar a temperatura ambiente, se obtuvo el diclorhidrato de N'-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilo)-etilo]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina blanco (344 mg; P.f. 190-195 °C)

10

Ejemplo 65: diclorhidrato de N'-[2,6-fluoro-1H-indol-3-ilo)-etilo]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar.

15

También se obtuvieron 305 mg del diastereómero polar de N'-[2,6-fluoro-1H-indol-3-ilo)-etilo]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina como se describió en el ejemplo 64, con el cual se obtuvo el diclorhidrato correspondiente (270 mg; P.f. 208-211 °C) con etanol (20 mL) con HCl etanólico 3.3 N (0.73 mL).

20

Ejemplo 66: diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N,N'-trimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

25

Se disolvió N-α-metilriptamina ([2-(1H-indol-3-ilo)etil]metilamina, 348 mg) en 1,2-dicloroetano seco (10 mL) bajo argón. Después de agregar 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (435 mg) y ácido acético glacial (114 µL) se formó un precipitado voluminoso. La suspensión se agitó dos horas a temperatura ambiente, antes de agregarle triacetoxiborohidruro de sodio (660 mg). La mezcla de reacción se agitó dos días a temperatura ambiente; para procesarla se evaporó, el residuo se disolvió en agua (15 mL) y éter dietílico (20 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico y se ajustó a pH 10 con NaOH 1 M. Se separó un sólido blanco, que se filtró, lavó y secó (174 mg, P.f. 208-210 °C), diastereómero polar). La fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 1 molar y se extrajo con acetato de etilo (4 × 25 mL). Los extractos se reunieron, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El residuo (468 mg) se separó por cromatografía instantánea con metanol/trietilamina (99:1). El diastereómero no

30

polar así obtenido (172 mg) se disolvió calentando en 2-butanona/acetona (15 mL/15 mL) y se obtuvo el clorhidrato de la N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N,N'-trimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, en forma de sólido blanco (173 mg; P.f. 195-198 °C), mediante clorometilsilano (175 µL) a temperatura ambiente.

5

Ejemplo 67: diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N,N'-trimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar

10 También se obtuvieron 129 mg del diastereómero polar de la N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N,N'-trimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, como se describió en el ejemplo 66, que se transformaron en el diclorhidrato correspondiente (sólido blanco, 131 mg; P.f. 198-206 °C) con 2-butanona/acetona (15 mL/3 mL) y clorometilsilano (121 µL) calientes.

15 **Ejemplo 68: diclorhidrato de N,N-dimetil-N'-[2-(7-metil-1H-indol-3-ilo)-etil]-1-fenil-ciclohexano-diamina, diastereómero no polar**

Se disolvieron 7-metilriptamina (348 mg) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (435 mg) en ausencia de oxígeno, en 1,2-dicloroetano seco (5 mL) y tetrahidrofurano (15 mL). A esta mezcla se agregaron ácido acético glacial (2 mmol) y acetoborohidruro de sodio (600 mg), y se agitó 24 horas a temperatura ambiente. Para procesarla, se evaporó la mezcla, el residuo se trató con HCl 1 M (20 mL) y éter dietílico (40 mL); la fase acuosa ácida se extrajo con éter dietílico (2 × 20 mL) y se ajustó a pH con NaOH 5 M. La fase alcalina se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Los extractos reunidos se secaron con Na₂SO₄, se evaporaron y el producto bruto obtenido se separó con EtOH/NH₃ (500:1) en Kieselgel. El diastereoisómero no polar (321 mg) se recuperó como aceite café, se diluyó en 2-butanona (10 mL) y se convirtió en el diclorhidrato correspondiente (sólido blanco; 420 mg; P.f. 189-191 °C) con clorometilsilano (270 µL).

25
30

Ejemplo 69: diclorhidrato de N,N-dimetil-N'-[2-(7-metil-1H-indol-3-ilo)-etil]-1-fenil-ciclohexano-diamina, diastereómero polar

Como se describió para el ejemplo 68, también se obtuvieron 144 mg del diastereómero polar en forma de aceite café, que se disolvió en 2-butanona (5 mL) y se transformó con clorotrimetilsilano (121 μ L) en el diclorhidrato correspondiente (sólido blanco; 148 mg; P.f. 244-248 °C).

5

Ejemplo 70: diclorhidrato de N'-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)-etil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

10

A una mezcla de tetrahidrofurano (12 mL) y 1,2-dicloroetano (4 mL) se agregaron, bajo argón, la 2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)-etilamina (282 mg) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (343 mg) y se agregó ácido acético glacial (0.09 mL). Después de 15 min se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (474 mg) y se agitó 40 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se tomó con ácido clorhídrico 1 molar (20 mL) y se extrajo con éter (2 $\times$ 30 mL). Se formó un precipitado blanco (191 mg), que se separó. Finalmente, la solución acuosa se hizo alcalina con NaOH 1 molar (28 mL) y se extrajo con éter (2 $\times$ 30 mL) y acetato de etilo (2 $\times$ 30 mL). Los extractos orgánicos juntos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo (469 mg) constaba, igual que el sólido separado anterior, de dos productos. Ambos se purificaron juntos (459 mg) en cromatografía en columna con metanol/amoniaco (500:1). El diastereoisómero no polar se obtuvo en forma de sólido blanco (218 mg; P.f. 191-192 °C), se disolvió en metanol, calentando, y se trató con ácido clorhídrico metanólico 3.3 normal (0.47 mL, 1.56 mmol). Como después de 90 minutos no se había precipitado sólido alguno, se agregó 2-butanona (5 mL). Después de corto tiempo comenzó la cristalización del clorhidrato (184 mg; P.f. 230-237 °C).

15

20

25

Ejemplo 71: diclorhidrato de N'-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)-etil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar

30

Como se describió para el ejemplo 70, también se obtuvo el diastereoisómero polar (189 mg; P.f. 200-201 °C); 159 mg del mismo se disolvieron en etanol (15 mL) y en 2-butanona (5 mL) y se transformaron en el diclorhidrato correspondiente (124 mg; P.f. 262-265 °C) con ácido clorhídrico etanólico 3.3 N (0.38 mL).

Ejemplo 72: diclorhidrato de N'-acenaften-5-ilometil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

Se disolvieron acenaften-5-ilometilamina (366 mg) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (434 mg) bajo exclusión de oxígeno, en 1,2-dicloroetano seco (10 mL). A esta mezcla se agregaron ácido acético glacial (2 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (600 mg), y se agitó 24 horas a temperatura ambiente. Para procesarla, se evaporó y se ajustó el pH a 11 con NaOH 5 M. La fase alcalina se rebajó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas purificadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía con acetato de etilo/EtOH (1:1). El diastereómero no polar se obtuvo en forma de aceite incoloro (330 mg), se disolvió en 2-butanona (10 mL) y se transformó en el diclorhidrato correspondiente (sólido blanco; 363 mg; P.f. 164-167 °C) con clorometililano (272 µL).

Ejemplo 73: diclorhidrato de N'[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-tiofen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

Se disolvió DL-α-metilnriptamina (N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metiletil]-N,N-dimetil-1-tiofen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, 348 mg) bajo argón en 1,2-dicloroetano (20 mL). Después de agregar 4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilo-ciclohexanona (447 mg) y ácido acético glacial (114 µL) se formó un precipitado voluminoso. La suspensión se agitó una hora a temperatura ambiente. Entonces se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (660 mg) y se agitó la mezcla de reacción dos días a temperatura ambiente. Para procesarla, se diluyó con 1,2-dicloroetano (10 mL) y agua (15 mL), se separaron las fases orgánicas, la fase acuosa se volvió a extraer con 1,2-dicloroetano (2 x 5 mL), se ajustó alcalina con NaOH 5 M y se extrajo con acetato de etilo (4 x 15 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron, evaporaron y se purificaron con cromatografía instantánea (50 g Kieselgel 60; eluyente: metanol/NEt₃ (99:1)). El diastereómero no polar (202 mg, P.f. 158-161 °C) se disolvió en 2-butanona (5 mL) y se transformó en el diclorhidrato correspondiente (sólido blanco, 207 mg; P.f. 162-165 °C) con clorometililano (202 µL).

175
170

Ejemplo 74: diclorhidrato de N'[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-tiofen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

5 Como se describió para el ejemplo 73, también se aisló una mezcla de los diastereoisómeros (195 mg), se disolvió en 2-butanona (4 mL), y se transformó en el diclorhidrato correspondiente (sólido blanco; 232 mg; polar/no polar = 70:30) con clorotrimetilsilano (194 µL).

10 **Ejemplo 75: diclorhidrato de N'-[2-(7-benciloxi-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar**

Se disolvió 7-benciloxitriptamina (200 mg) bajo argón, en 1,2-dicloroetano seco (10 mL) y THF (10 mL). Después de agregar 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (180 mg) y ácido acético glacial (43 µL), se agitó una hora a temperatura ambiente, y
15 después se atacó con triacetoxiborohidruro de sodio (248 mg). La mezcla de reacción se agitó tres días a temperatura ambiente. Para procesarla se evaporó, el residuo se disolvió en agua (15 mL), HCl 2M (2 mL) y éter dietílico (20 mL); la fase orgánica se separó, la fase acuosa se lavó con éter dietílico (2 × 15 mL), se llevó a pH 11 con NaOH 1M y se extrajo con acetato de etilo (4 × 10 mL). Los extractos
20 de acetato de etilo unidos se secaron, se evaporaron y se purificó el residuo obtenido (351 mg) por cromatografía instantánea (45 g Kieselgel 60, eluyente: MeOH/NEt₃ (99:1)). El diastereoisómero polar (188 mg) se disolvió en 2-butanona/acetona (6 mL/6 mL) calentando, y con clorotrimetilsilano (147 µL) se transformó en el diclorhidrato correspondiente (sólido blanco; 176 mg; P.f. 162-166
25 °C)

Ejemplo 76: diclorhidrato de N'-ciclooctil-N,N-dimetil-1-tiofen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

30 Se disolvió 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (447 mg, 2 mmol) bajo argón en 1,2-dicloroetano (25 mL), y se agregaron ciclooctilamina (254 mg) y ácido acético glacial (120 mg). Se agitó 15 minutos a temperatura ambiente, y después se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (600 mg) y se agitó 45 horas a temperatura ambiente. Para procesar la mezcla, se evaporó, el residuo se tomó en HCl 1M (20

171

mL) y éter dietílico (40 mL), se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con éter dietílico (2 × 30 mL). La fase acuosa se ajustó alcalina con sosa cáustica 5M y se extrajo con éter dietílico. Después de evaporar los extractos orgánicos reunidos, el producto bruto se separó cromatográficamente con metanol. El

5 diastereoisómero no polar (286 mg) se disolvió en 2-butanona (15 mL) y se transformó en el diclorhidrato correspondiente (sólido blanco; 300 mg; P.f. 266 °C) con ácido clorhídrico etanólico 3.3N (0.606 mL).

Ejemplo 78: diclorhidrato de 3-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-etil]-1H-indol-5-ol, diastereómero no polar

10

Se disolvió serotonina (405 mg) en 1,2-dicloroetano/THF (5 mL/20 mL) y se agregaron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (500 mg), ácido acético glacial y sulfato de sodio calcinado (2 g). Después de agitar una hora a temperatura

15 ambiente, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (759 mg) y se siguió agitando durante dos días. Para procesarla, la mezcla se evaporó, el residuo se suspendió en éter dietílico (15 mL), agua (10 mL) y HCl 2M (1 mL), se agregó más éter dietílico (20 mL) y la fase orgánica se separó en forma preliminar. La fase acuosa se llevó a continuación a pH 9 con NaOH 1M y se extrajo con acetato de etilo (3 ×

20 5 mL), y después a pH 11 y de nuevo se extrajo con acetato de etilo (5 × 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron, se evaporaron y se purificaron con cromatografía instantánea (eluyente: MeOH NEt₃ 99.5:0.5). Se aislaron 267 mg del diastereoisómero no polar (P.f. 90-100 °C) que se disolvieron en etanol/2-butanona (3 mL/15 mL), se trataron con HCl etanólico 3.3M (642 µL) y se

25 transformaron en el diclorhidrato correspondiente (sólido blanco, 304 mg; P.f. 215-217 °C).

Ejemplo 79: diclorhidrato de 3-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-etil]-1H-indol-5-ol, diastereómero polar

30

Como se describió para el ejemplo 78, también se obtuvieron 124 mg del diastereoisómero polar (P.f. 185-187 °C) y se convirtieron en el diclorhidrato correspondiente (sólido blanco; 123 mg; P.f. 230-233 °C), mediante HCl etanólico 3.3 normal (298 µL).

Ejemplo 80: diclorhidrato de N'-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-etil)]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

- 5 Se disolvió 6-metoxitriptamina (495 mg) bajo argón, en 1,2-dicloroetano seco y THF (5 mL/5 mL). Después de agregar 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (565 mg) y ácido acético glacial (148 µL) se agitó 2 h a temperatura ambiente antes de agregar triacetoxiborohidruro de sodio (858 mg). La mezcla de reacción se agitó dos días a temperatura ambiente. Para procesarla, a la mezcla de reacción se le
- 10 agregó agua (15 mL) y HCl 5.5 M (1.5 mL). Se separaron las fases, la fase acuosa (pH 3) se lavó con éter dietílico (3 × 10 mL) y después de ajustó a pH 11 con NaOH 1M, y se extrajo con acetato de etilo (5 × 15 mL). Los extractos reunidos se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo que quedó (1.0 g; P.f. 129-153 °C) se purificó con cromatografía instantánea (eluyente: MeOH/NEt₃ 99.25:0.75).
- 15 El diastereoisómero no polar (550 mg, P.f. 164-169 °C) se separó cuidadosamente, se disolvió calentando en 2-butanona/acetona (15 mL/16 mL) y se transformó en el diclorhidrato correspondiente (sólido blanco; 633 mg; P.f. 165-167 °C) con clorotrimetilsilano (533 µL).

20 **Ejemplo 81: diclorhidrato de N'-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-etil)]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar**

- Como se describió para el ejemplo 80, se obtuvo también el diastereoisómero polar (320 mg; P.f. 136-140 °C), que se disolvió en 2-butanona/acetona (15 mL/3
- 25 mL) y con clorotrimetilsilano (310 µL) se transformó en el diclorhidrato correspondiente (sólido blanco, 362 mg; P.f. 206-210 °C).

Ejemplo 82: diclorhidrato de N,N-dimetil-N'-[2-(5-metil-1H-indol-3-ilo)-etil]-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

30

Se disolvieron 5-metilriptamina (348 mg) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (435 mg), en ausencia de oxígeno, en 1,2-dicloroetano seco (5 mL) y tetrahidrofurano (15 mL). A esta mezcla se agregaron ácido acético glacial (114 µL) y triacetoxiborohidruro de sodio (600 mg), y se agitó 24 horas a temperatura

ambiente. Para procesarla, la mezcla se evaporó, el residuo se tomó con HCl 1M (20 mL) y éter dietílico (40 mL), se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 20 mL) y se ajustó a pH 11 con NaOH 5 M. La fase acuosa se rebajó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó con cromatografía con MeOH/NH₃ (500:1). El diastereómero polar (aceite café, 379 mg) se disolvió en 2-butanona (10 mL) y se transformó en el diclorhidrato correspondiente (sólido blanco; 405 mg; P.f. 234-236 °C) con clorotrimetilsilano (319 µL).

10

Ejemplo 83: diclorhidrato de N,N-dimetil-N'-[2-(5-metil-1H-indol-3-ilo)-etil]-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar

15

Como se describió para el ejemplo 82, se obtuvo también el diastereoisómero polar (266 mg), se disolvió en 2-butanona (10 mL), y con Me₃SiCl (224 µL, 1.76 mmol) se transformó en el diclorhidrato correspondiente (sólido blanco; 272 mg; P.f. 248-250 °C).

20

Ejemplo 84: diclorhidrato de dimetil-[1-fenil-4-(1,3,4,9-tetrahidro-b-carbolin-2-ilo)-ciclohexil]-amina

25

Se disolvieron 2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (345 mg) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (435 mg) bajo argón, en una mezcla de THF (10 mL) y 1,2-dicloroetano (15 mL), y se agregó ácido acético glacial (120 mg, 2 mmol). Después de 15 min se agregó NaHB(OAc)₃ (600 mg), se agitó 68 horas, se evaporó la mezcla de reacción, el residuo se tomó en ácido clorhídrico 1 N (20 mL) y se lavó con éter (2 x 20 mL). La solución acuosa se ajustó alcalina con NaOH 1M (30 mL) y se extrajo con éter (3 x 30 mL). Después de secar y evaporar los extractos reunidos, se obtuvo un material bruto semisólido, que después de una separación cromatográfica en columna con metanol/NH₃ (500:3) resultó el diastereoisómero no polar (334 mg, P.f. 147-150 °C), el cual se disolvió en 2-butanona (20 mL) y etanol (10 mL) calentando, y se transformó en el diclorhidrato correspondiente (335 mg; P.f. 264-269 °C) con ácido clorhídrico etanólico 3.3 M (0.8 mL).

30

429
174

Ejemplo 85: clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-N-[2-(4-fluorofenil)-etil]-acetamida, diastereómero no polar

Se disolvieron 4-fluorofenil)etilamina (1.15 g) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (1.8 g) en ausencia de oxígeno, en 1,2-dicloroetano seco (20 mL) y tetrahidrofurano (60 mL). A esta mezcla se agregó ácido acético glacial (8.28 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (2.48 g, 11.59 mmol) y se agitó 24 horas a temperatura ambiente. Para procesarla, se evaporó, el residuo se atacó con HCl 1 M (20 mL) y éter dietílico (40 mL), se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 20 mL) y se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron y el residuo se purificó en Kieselgel con metanol. El diastereoisómero no polar (531 mg, 1.55 mmol) se disolvió en piridina anhidra (10 mL) y se trató con anhídrido acético (1.59 g, 15.19 mmol) con agitación. Después de 24 horas, a la mezcla de reacción se agregaron algunos trozos de hielo, y se evaporó en el evaporador rotatorio, hasta donde fue posible. El residuo se trató con NaOH 1 M (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. La acetamida obtenida (545 mg) se disolvió en 2-butanona (10 mL) y se transformó en el clorhidrato correspondiente (sólido blanco; 302 mg; P.f. 198-201 °C) con clorotrimetilsilano (0.270 mL).

Ejemplo 86: diclorhidrato del éster metílico del ácido 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)-propiónico, diastereómero no polar

Se tomaron éster metílico del rac-5-fluorotriptófano (1030 mg) en 1,2-dicloroetano (unos 40 mL) y se agregaron, bajo argón, 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (935 mg), sulfato de sodio (4 g) y ácido acético glacial (245 µL, 4.4 mmol). Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.45 g, 6.5 mmol). La mezcla se agitó tres días a temperatura ambiente. Para procesarla, se evaporó, el residuo se tomó en acetato de etilo (40 mL) y NaOH 1N (35 mL); se separaron las fases y la fase acuosa se

extrajo tres veces con acetato de etilo (cada una con 10 mL). Los extractos reunidos se secaron, se evaporaron, y el residuo obtenido (1.73 g) se purificó con cromatografía instantánea (eluyente: MeOH/EtOAc 1:3). El diastereoisómero no polar obtenido (911 mg, P.f. 55-62 °C) se disolvió en 2-butanona/acetona (7 mL/1 mL) y se transformó en el diclorhidrato correspondiente (sólido beige; 135 mg; P.f. 172-182 °C) con clorotrimetileilano (174 µL).

Ejemplo 87: clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-N-(3-fenil-propil)-acetamida, diastereómero no polar

10

Se disolvieron 3-fenilpropilamina (676 mg) y 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (1.086 g) en ausencia de oxígeno, en 1,2-dicloroetano (5 mL) y tetrahidrofurano (15 mL). A esta mezcla se agregaron ácido acético glacial (5 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 g, 7 mmol), y el conjunto se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Para procesar la mezcla, se evaporó y se agregaron HCl 1 M (20 mL) y éter dietílico (40 mL). La fase acuosa se lavó con éter dietílico (2 × 20 mL), se separó, se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El producto obtenido se purificó con cromatografía en Kieselgel con metanol. Se obtuvieron 761 mg del diastereoisómero no polar.

15

20

453 mg se disolvieron en piridina anhidra (10 mL) y se trataron con anhídrido acético (1.374 g) agitando. Después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente se agregaron algunos trocitos de hielo y se evaporó en el evaporador rotatorio hasta donde fue posible. El residuo se trató con NaOH 1 N (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. La acetamida obtenida (528 mg) se disolvió en 2-butanona y se transformó en el clorhidrato correspondiente (sólido blanco; 282 mg; P.f. 206-211 °C) con clorotrimetilsilano (0.353 mL).

25

30

Ejemplo 88: diclorhidrato del éster metílico del ácido 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-3-(6-fluoro-1H-indol-3-ilo)-propiónico, diastereómero no polar

127
176

Se hicieron reaccionar éster metílico del rac-6-fluorotriptófano (952 mg) en 1,2-dicloroetano (unos 30 mL) bajo argón, con 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (877 mg), sulfato de sodio (2 g) y ácido acético glacial (230 μ L, 4 mmol). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.33 g, 6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Para procesar la mezcla, se evaporó, se disolvió el residuo en acetato de etilo (30 mL) y NaOH 1 M (25 mL), las fases claras se separaron en un embudo de separación, la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (10 mL c/u) y los extractos reunidos se secaron y se evaporaron. El residuo obtenido (1.72 g) se purificó con cromatografía instantánea (eluyente: MeOH/EtOAc 1:2; después MeOH/EtOAc 1:1 y MeOH/NH₃ 400:1). Parte del diastereoisómero no polar (261 mg) se disolvió en 2-butanona (7 mL) y se transformó en el clorhidrato correspondiente (sólido blanco; 224 mg; P.f. 164-169 °C) con clorotrimetilsilano (227 μ L).

15 Ejemplo 89: clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-2-(1H-indol-3-ilo)-acetamida, diastereómero polar

Se disolvieron 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (10 g) y clorhidrato de hidroxilamina (4.8 g) en etanol absoluto (120 mL); la solución se trató con el intercambiador iónico básico Amberlyst A 21 (30.7 g) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se filtraron y retiraron los intercambiadores iónicos y se llevaron en filtro de vidrio poroso. El etanol se eliminó al vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (4 $\times$ 30 mL). Los extractos reunidos se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. Se obtuvieron 11 g de la oxima de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona.

La oxima de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexanona (11 g) se disolvió en metanol (200 mL) y se diluyó con NaOH 5 M. A esta mezcla se agregó liga de Devarda (30 g), en porciones. La temperatura de reacción estuvo entre 50 y 60 °C. 15 minutos después de terminar la adición, se diluyó con agua (150 mL), se eliminó el metanol al vacío y la solución acuosa se extrajo con éter (5 $\times$ 50 mL). Los extractos purificados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. Se obtuvo N,N-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina en forma de aceite amarillo (10.0 g).

A una solución de ácido indol-3-ilo-acético (257 mg) en THF absoluto (10 mL) se agregaron *N*-metilmorfolina (235 μ L, 2.1 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (371 mg, 2.11 mmol). Se agitó una hora a temperatura ambiente. Después se agregó a la mezcla el diastereoisómero polar de la *N,N*-dimetil-1-fenilciclohexano-1,4-diamina (320 mg) y se agitó 12 horas a temperatura ambiente. Para procesarla, la mezcla se evaporó, el residuo se llevó a pH 11 con NaOH 5 M, se separaron las fases; la fase acuosa se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. La amida obtenida se purificó con cromatografía en columna con acetato de etilo/etanol (1:1) y 120 mg se disolvieron en 2-butanona (3 mL) y se transformaron en el clorhidrato correspondiente (sólido blanco, 128 mg; P.f. 100-102 °C) con clorotrimetilsilano (61 μ L).

Ejemplo 90: diclorhidrato del éster metílico del ácido 2-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilo-ciclohexilamino)-3-(H-indol-3-ilo)-propiónico, diastereómero no polar

El clorhidrato de los ésteres metílicos de L-triptófano (1.01 g) se agitó vigorosamente con 1,2-dicloroetano (20 mL) y solución saturada de NaHCO₃ (20 mL), y de inmediato la fase acuosa se extrajo con 1,2-dicloroetano (2 $\times$ 20 mL). Después de secar con Na₂SO₄ se evaporó la fase orgánica hasta 40 mL y se atacó, bajo argón, con 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (893 mg, 4 mmol). A la solución transparente se agregó ácido acético glacial (0.228 mL, 4 mmol) y Na₂SO₄ (2 g). Después de 15 min de tiempo de reacción, la mezcla de reacción se trató con NaBH(OAc)₃ (1.2 g) y se agitó 4 días a temperatura ambiente. Para procesarla, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (40 mL) y se agitó 15 min. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 $\times$ 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se evaporaron después de secarlas, y se obtuvo un aceite café claro. La purificación cromatográfica en columna se hizo con acetato de etilo y metanol. El diastereoisómero no polar (918 mg; P.f. 108-112 °C) se disolvió en 2-butanona (15 mL) y se transformó, con clorotrimetilsilano (0.4 mL), en el diclorhidrato correspondiente (sólido blanco; 328 mg; P.f. 197-202 °C).

Ejemplo 91: clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-2-(5-metoxi-1H-

indol-3-ilo)-acetamida, diastereómero no polar

A una solución de ácido (5-metoxi-1H-indol-3-ilo)-acético (364 mg) en metanol absoluto (20 mL) se agregaron el diastereoisómero no polar de N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina (387 mg) y cloruro de 4-(4,8-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-ilo)-4-metil-morfolinio (267 mg, 2.0 mmol). Después se agitó 24 horas a temperatura ambiente. Para procesarla, se evaporó la mezcla, el residuo se diluyó con agua (10 mL), se ajustó el PH de la mezcla en 11 con NaOH 5M, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. Después de cromatografiar en columna con MeOH, la amida no polar (154 mg; aceite incoloro) se disolvió en 2-butanona y se convirtió en el correspondiente clorhidrato (sólido blanco, 166 mg; P.f. 143-145 °C) con clorotrimetililano (72 µL).

Ejemplo 82:

Medición del enlace con ORL1

Los derivados de la ciclohexano-1,4-diamina con la fórmula general I se investigaron en una prueba de enlace de receptores con ³H-nociceptina/orfanina FQ con membranas de células CHO-OR1 recombinantes. Este sistema de prueba se llevó a cabo con el método descrito por Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, Págs. 816-824). La concentración de ³H-nociceptina/orfanina FQ en esos experimentos fue 0.5 nM. Los ensayos de enlazamiento se efectuaron, cada uno con 20 µg de proteína de membrana en cada preparación de 200 µL en Hapes 50 mM, pH 7.4, MgCl₂ 10 mM y EDTA 1mM. Los enlaces en el receptor ORL1 se determinaron usando, por cada 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), por incubación del conjunto durante una hora a temperatura ambiente, y medición final con contador de centelleo Triflux (Wallac, Finlandia). La afinidad se presenta como valor K_i en µM.

Ejemplo	ORL1 K _i /µM
1	0.010

179

2	0.050
3	0.50
4	0.30
5	0.14
6	0.040
7	0.0030
8	0.20
9	0.34
10	0.12
11	0.38
12	0.25
13	0.22
14	0.10
15	0.093
16	0.088
17	0.010
18	0.027
19	0.0051
20	0.0054
21	0.0099
22	0.0060
23	0.260
24	0.0011
25	0.0020
26	0.210
27	0.017
28	0.039
29	0.19
30	0.49
31	0.051
32	0.0069
33	0.057
34	0.0084

35	0.45
36	0.54
37	0.0090
38	0.60
39	0.10
40	0.28
41	0.29
42	0.0013
43	0.042
44	0.066
45	0.63
46	0.75
47	0.045
48	0.030
49	0.0026
50	0.039
51	0.0033
52	0.16
53	0.33
54	0.42
55	0.45
56	0.75
57	0.0015
58	0.25
59	0.18
60	0.0090
61	0.090
62	0.39
63	0.051
64	0.0038
65	0.17
66	0.0033
67	0.051

68	0.017
69	0.18
70	0.0004
71	0.18
72	0.019
73	0.0037
74	0.013
75	0.10
76	0.020
77	0.0063
78	0.0092
79	0.095
80	0.023
81	0.55
82	0.0015
83	0.095
84	0.043
85	0.002
86	0.004
87	0.023
88	0.014
89	0.025
90	0.004
91	0.006

Ejemplo 93:**Prueba de analgesia con movimiento de cola del ratón**

- 5 Los ratones se ponen aislados en una jaula de pruebas y se ajusta, en la base de la cola, el foco del haz de calor de una lámpara eléctrica (Tail-flick-Typ 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se ajusta de tal modo que se necesitan de 3 a 5 segundos desde que se conecta la lámpara hasta que la cola se quita súbitamente (latencia de dolor) en ratones no tratados. Antes de la

aplicación de las soluciones conteniendo el compuesto de acuerdo con la invención o las soluciones individuales de comparación, los ratones se ensayaron previamente dos veces en menos de 5 minutos, y se calculó el valor promedio de esas mediciones como promedio previo a la prueba.

5

Las soluciones del compuesto de acuerdo con la invención, con la fórmula general I, así como las soluciones de comparación, se aplicaron entonces por vía intravenosa. La medida del dolor se hizo a los 10, 20, 40 y 60 minutos después de la aplicación intravenosa en cada caso. El efecto analgésico se calcula como

10

disminución de la latencia del dolor (% del efecto antinociceptivo máximo posible) de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$$

15

En ella, T_0 es el tiempo de latencia antes de la aplicación; T_1 es el tiempo de latencia después de la aplicación de la combinación de sustancias activas, y T_2 es la duración máxima de exposición (12 segundos).

20

La investigación profunda del efecto analgésico se hizo en la prueba de movimiento de cola en el ratón como se describió arriba.

Los compuestos de acuerdo con la invención que se estimaron mostraron un efecto analgésico. Los resultados de algunas determinaciones seleccionadas se resumen en la siguiente tabla.

25

Tabla:

Ejemplo N°	Efecto antinociceptivo, % respecto al grupo de control
1	98 (18)
3	40 (10)

4	44 (10)
7	100 (1)
12	47 (10)
27	49 (2,15)
60	100 (1)
85	91 (1)
86	100 (1)
88	100 (10)
89	37 (1)
90	94 (1)
91	100 (1)

Se muestra entre paréntesis la dosis, en mg/kg aplicada intravenosamente.

Los compuestos investigados como ejemplo muestran una buena actividad analgésica.

5

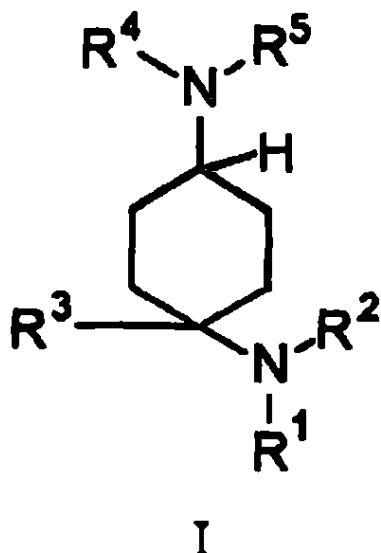
Ejemplo 94:

Solución parenteral de un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la invención

- 10 38 g de un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con esta invención, en este caso de acuerdo con el ejemplo 91, se diluyeron en 1 L de agua inyectable a temperatura ambiente, y se ajustó a condiciones isotónicas agregando glucosa anhidra inyectable.

Reivindicaciones

1. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina con la fórmula general I,



5 , en la que

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-3} ; en la fórmula R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

10

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

15

estando R^6 seleccionado 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-3} ;

20

R^3 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_{3-6} 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;

5

R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-3} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$

10 siendo $X = O$ o S ,

estando R^7 seleccionado entre H, alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

15

estando R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien

20

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-5}$.

siendo R^{10} seleccionado entre H, alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , 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 bien arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alqueno C_{1-3} ;

25

30

con R^9 seleccionado entre alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} 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;

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$

siendo $Y = O, S$ o H_2 ,

10

con R^{11} seleccionado entre

15

H , alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien $C(O)O$ -alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y con R^{12} seleccionado entre

20

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

25

o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que de acuerdo con el caso puede estar condensado con más anillos,

con la condición que

30

□ cuando R^3 sea fenilo sustituido o no sustituido, y al menos uno de R^1 o R^2 sea H o alquilo C_{1-8} , R^4 no debe ser alquilo y R^4 y R^5 no formen juntos un heterociclo,

o bien

□ cuando R^3 sea fenilo no sustituido y R^1 y R^2 representen juntos $(CH_2)_5$, R^4 se selecciona entre H o alquilo C_{1-8} . Y no represente O o S , y R^5 no sea alquilo C_1 .

6.

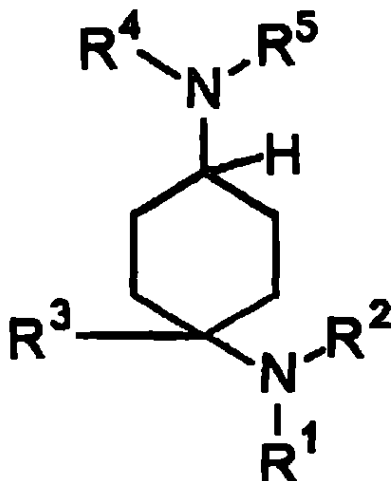
de acuerdo con el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

5

en la forma preparada 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 especial de los hidratos.

10

2. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina con la fórmula general



I

15 , en la que

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-3} , en el que R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

20

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$.



estando R^6 seleccionado 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; aro o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o bien aro, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-3} ;

R^3 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; aro o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; aro, 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;

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$ o $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$

siendo $X = O$ o S ,

estando R^7 seleccionado 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; aro o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; aro, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

estando R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$,

siendo R^{10} seleccionado 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alqueno C_{1-3} ;

- 5 con R^9 seleccionado 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;

- 10 R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-$
- 15 $CH_2-CH_2R^{12}$

siendo $Y = O, S$ o H_2 ,

con R^{11} seleccionado entre

- 20 H , alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien $C(O)O$ -alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

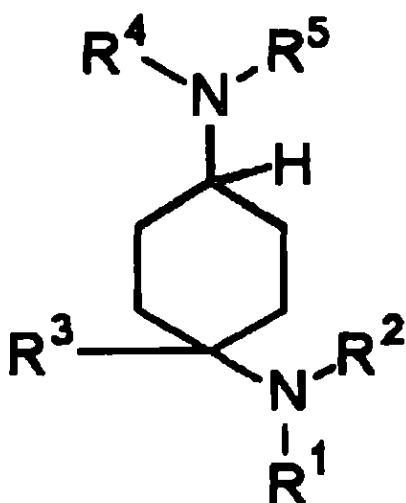
- 25 y con R^{12} seleccionado entre

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

- 30 según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o los diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles o de sales de

ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos.

3. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina con la fórmula general I,



I

, en donde

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o bien 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} , en donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

R^3 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 saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ o $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$

siendo $X = O$ o S ,

con R^7 seleccionado 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;

siendo R^8 seleccionado entre H , alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$,

con R^{10} seleccionado 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 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 alqueno C_{1-5} ;

con R^9 seleccionado 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;

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, -

144
142

$\text{CHR}^{11}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{12}$, $\text{-CHR}^{11}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{12}$, -C(Y)R^{12} , $\text{-C(Y)-CH}_2\text{R}^{12}$, $\text{-C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{12}$, $\text{-C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{12}$,

siendo Y = O, S o H_2

5

con R^{11} seleccionado entre

10

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o C(O)O -alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y con R^{12} seleccionado entre

15

H; cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

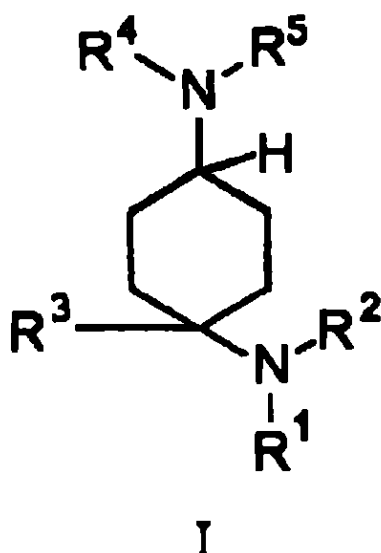
20

según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o los diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos.

25

4. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina con la fórmula general I,



, en donde

5 R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan 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 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,
10 enlazado a través de alquileno C_{1-3} ; en donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$,

15 con R^6 seleccionado 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido,
20 enlazado a través de alquileno C_{1-3} ;

R^3 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; heteroarilo, 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;

5

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 $C(X)R^7$, $C_6X_6NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$,

10

siendo $X = O$ o S ,

con R^7 seleccionado 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;

15

20

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

25

o bien los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OHCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2O(CH_2)_{3-8}$,

30

con R^{10} seleccionado 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-3} ;

con R^9 seleccionado entre alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o

195

más veces o no sustituido; anillo o heteroarillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anillo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarillo, 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;

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , anillo o heteroarillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}-CH_2R^{12}$, $CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ o $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$,

siendo $Y = O, S$ o H_2 .

estando R^{11} seleccionado entre

H , alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y con R^{12} seleccionado entre

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

o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que de acuerdo con el caso puede estar condensado con otros anillos más;

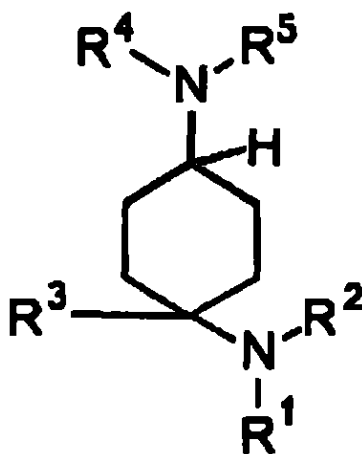
de acuerdo con el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o de los diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

198
196

en la forma preparada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos.

5

5. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina con la fórmula general I,



I

10

, en la cual

los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$.

15

con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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; arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

20

R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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

199
117

veces; anillo, 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;

5

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 $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$

10

siendo $X = O$ o S ,

con R^7 seleccionado 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; anillo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anillo, 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;

15

20

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

25

estando R^{10} seleccionado 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; anillo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o anillo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-5} ;

30

con R^6 seleccionado 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 saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$,

siendo $\text{Y} = \text{O}$, S o H_2

con R^{11} seleccionado entre

H , alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y con R^{12} seleccionado entre

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

o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que según el caso puede estar condensado con otros anillos más;

según el caso en forma de sus racematos, de sus estereoisómeros puros, en especial de enantiómeros o de diastereómeros, o en forma de mezclas

de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de sales fisiológicamente admisibles, o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos.

6. Derivados sustituidos de la ciclohexano-4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2 o 4, caracterizados porque

R^1 y R^2 son independientes entre sí y representan H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; en el que R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$,

estando R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido,

de preferencia

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; y R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_{4-6}$.

en especial

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 $(CH_2)_3$.

202
200

7. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina, de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizados porque

5 R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

10

de preferencia

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_{4-6}$.

15

en especial

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_5$.

8. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizados porque

20

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, en los que R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

25

de preferencia

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; en los que R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

30

en especial

203
201

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre metilo o etilo.

9. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 5, caracterizado porque

R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} saturado o no saturado, no ramificado, sustituido o no sustituido;

de preferencia

R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-6} , fenilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; cicloalquilo, fenilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, y cada uno enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} saturado y no ramificado;

en especial

R^3 se selecciona entre fenilo, furilo, tiofenilo, ciclohexanilo, naftilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; o bien fenilo, furilo o tiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} saturado y no ramificado.

10. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizados porque

R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} 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, no ramificado, sustituido o no sustituido;

5

de preferencia

R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-8} , tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; cicloalquilo C_{5-8} , fenilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, y enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} ;

10

15

en especial

R^3 se selecciona entre furilo, tiofenilo, ciclohexanilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo o benzotiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, furilo o tiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} saturado y no ramificado.

20

11. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados porque R^4 es H.

25

12. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina, de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados porque

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ o $S(O)_2R^9$, siendo $X = O$ o S ,

30

de preferencia

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ o $C(X)OR^9$, siendo $X = O$,

en especial

5 R^4 se selecciona entre H o $C(O)R^7$; de preferencia con R^7 seleccionado entre

H o alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

10

de preferencia

H o alquilo C_{1-3} saturado, no sustituido, ramificado o no ramificado

15

en especial CH_3 .

13. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 4 o 5, caracterizado porque

20

R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido; de preferencia con entre 5 y 7 átomos en el anillo, en el que junto con el N obligatorio hay en el anillo de 0 a 1 heteroátomo más, seleccionado entre N, S u O;

25

en los que el heterociclo formado por R^4 y R^5 juntos, de acuerdo con el caso puede estar condensado con otros anillos más,

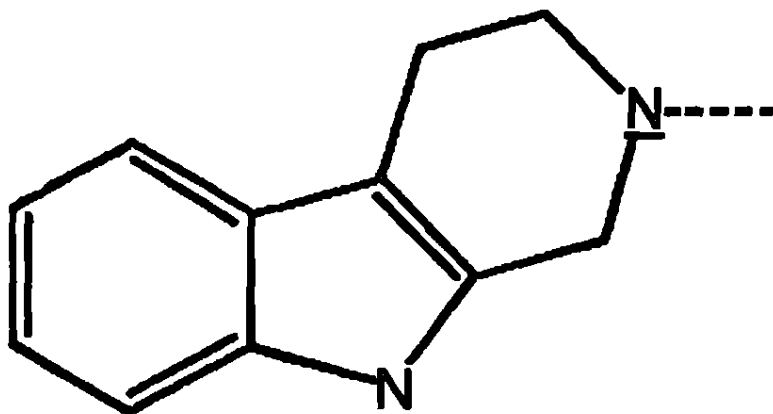
30

de preferencia con anillos aromáticos y/o heteroaromáticos, en los que esos anillos pueden estar condensados con otros anillos aromáticos o heteroaromáticos más,

en especial, el heterociclo formado con R^4 y R^5 juntos, está condensado con otros dos anillos más,

208
208

de preferencia el heterociclo formado por R^4 y R^5 juntos está condensado de tal manera con otros anillos más, que R^4 y R^5 representan juntos



5

14. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1, 4 o 5, caracterizados porque

10 R^4 se selecciona entre H o alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

de preferencia entre

15 H o alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

en especial

H o alquilo C_{1-3} saturado, no ramificado y no sustituido.

20

15. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque

25 R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

257
205

de preferencia

- 5 R^5 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-dihidroacenaftilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;
- 10

en especial

- 15 R^5 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.

20

16. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque

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

siendo $Y = O, S$ o H_2 .

30

de preferencia

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

siendo $Y = O$ o S ,

en especial

- 5 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 $-C(Y)-CH_2R^{12}$,

siendo $Y = O$.

- 10 17. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizados porque

R^{11} se selecciona entre

- 15 H , alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

- 20 de preferencia entre

H , alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien $C(O)O$ -alquilo C_{1-2} saturado, no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

25

en especial

H , CH_3 , C_2H_5 y $C(O)O-CH_3$.

- 30 18. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizados porque

R^{12} se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

de preferencia

5 R^{12} se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenatilo, 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, ftalazinilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

en especial

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

19. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizados porque se seleccionan entre el siguiente grupo:

- 25
- clorhidrato de N'-bencil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4 diamina, diastereómero no polar
 - 30 □ clorhidrato de N'-bencil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
 - clorhidrato de 1,N'-dibencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

□ clorhidrato de 1,N'-dibencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar

□ clorhidrato de N(4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexil)-N-propil-benzamida

5

□ clorhidrato de N,N-dimetil-1-fenil-N'-propil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

10

□ clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-N-propil-benzamida, diastereómero no polar

□ clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-N-propil-benzamida, diastereómero polar

15

□ clorhidrato de 1,N'-dibencil-N,N,N'-trimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

□ clorhidrato de 1,N'-dibencil-N,N,N'-trimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar

20

□ clorhidrato de N-(4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexil)-N-metil-benzamida, diastereómero polar

□ clorhidrato de N-(4-bencil-4-dimetilamino-ciclohexil)-N-etil benzamida, diastereómero polar

25

□ diclorhidrato de 1-bencil-N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina

30

□ 1-bencil-N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

□ clorhidrato de 1-bencil-N'-indano-5-ilo-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina

□ diclorhidrato de 1-bencil-N'-indano-5-ilo-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis-trans

□ N'-indano-1-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina

5

□ N'-(1H-indol-5-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina

□ N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

10

□ N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

□ N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

15

□ N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

□ N'-inden-5-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

20

□ N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano 1,4-diamina, diastereómero no polar

25

□ N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano 1,4-diamina, mezcla cis/trans

□ N'-[2-(5-benciloxi-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans

30

□ diclorhidrato de N'-(9H-fluoren-1-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina

- diclorhidrato de N'-indan-2-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis-trans
- 5 □ diclorhidrato de N'-(9-fluoren-9-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- 1-bencil-N'-(9H-fluorano-9-ilo)-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina
- 10 □ 1-bencil-N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- N,N-dimetil-N'-(1-metil-1H-indol-3-ilometil)-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- 15 □ N,N-dimetil-N'-(1-metil-1H-indol-3-ilometil)-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- diclorhidrato de N'-(2-benzo[b]tiofen-3-ilo-etil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- 20 □ diclorhidrato de N'-(2-benzo[b]tiofen-3-ilo-etilo)-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- diclorhidrato de N'-acenaften-1-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- 25 □ diclorhidrato de N'-acenaften-1-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- 30 □ diclorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-5-ilo-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- diclorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-5-ilo-1-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

- diclorhidrato de N'-benzotiazol-6-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 5
 - diclorhidrato de N'-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
 - diclorhidrato de N'-(2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 10
 - diclorhidrato de N'-adamantan-2-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina
 - diclorhidrato de N'-(9-etil-9H-carbazol-3-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 15
 - clorhidrato de N'-(3H-benzotriazol-5-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
 - clorhidrato de N'-(3H-benzotriazol-5-ilo)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- 20
 - diclorhidrato de N'-(9H-fluoren-9-ilo)-N,N-dimetil-1-tiofen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- 25
 - diclorhidrato de N'-ciclooctil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina
 - diclorhidrato de N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 30
 - diclorhidrato de N'-(1H-indol-3-ilometil)-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
 - diclorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-3-ilometil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

- diclorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-3-ilometil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- 5 □ clorhidrato de N'-antracen-2-ilo-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- diclorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-3-ilometil-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 10 □ diclorhidrato de N'-benzo[b]tiofen-3-ilometil-1-bencil-N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-naftalen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 15 □ diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- 20 □ diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-naftalen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 25 □ diclorhidrato de propionato de metil-2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo), diastereómero no polar
- diclorhidrato de propionato de metil-2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo), diastereómero polar
- 30 □ diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-naftalen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

- diclorhidrato de N'-benzo[1,3]dioxol-5-ilometil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- 5 □ diclorhidrato de N'-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 10 □ diclorhidrato de N'-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N,N'-trimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 15 □ diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N,N'-trimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- diclorhidrato de N,N-dimetil-N'-[2-(7-metil-1H-indol-3-ilo)-etil]-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 20 □ diclorhidrato de N,N-dimetil-N'-[2-(7-metil-1H-indol-3-ilo)-etil]-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- diclorhidrato de N'-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 25 □ diclorhidrato de N'-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- diclorhidrato de N'-acenaften-5-ilometil-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 30 □ diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-tiofen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar

218
214

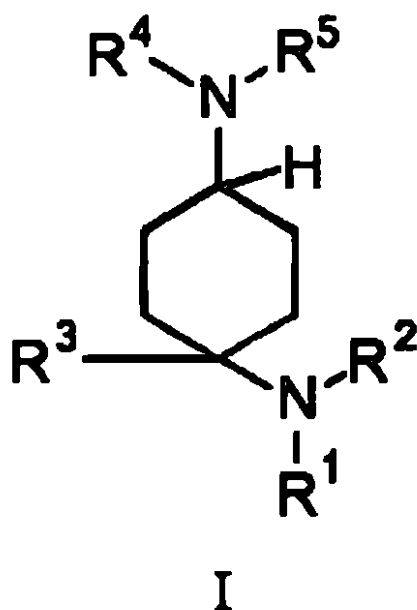
- diclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)-1-metil-etil]-N,N-dimetil-1-tiofen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, mezcla cis/trans
- 5 □ diclorhidrato de N'-[2-(7-benciloxi-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- diclorhidrato de N'-ciclooctil-N,N-dimetil-1-tiofen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 10 □ diclorhidrato de N'-adamantan-2-ilo-N,N-dimetil-1-tiofen-2-ilo-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- diclorhidrato de 3-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-etil]-1H-indol-5-ol, diastereómero no polar
- 15 □ diclorhidrato de 3-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-etil]-1H-indol-5-ol, diastereómero polar
- diclorhidrato de N'-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- 20 □ diclorhidrato de N'-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilo)-etil]-N,N-dimetil-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- 25 □ diclorhidrato de N,N-dimetil-N'-[2-(5-metil-1H-indol-3-ilo)-etil]-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero no polar
- diclorhidrato de N,N-dimetil-N'-[2-(5-metil-1H-indol-3-ilo)-etil]-1-fenil-ciclohexano-1,4-diamina, diastereómero polar
- 30 □ diclorhidrato de dimetil-[1-fenil-4-(1,3,4,9-tetrahidro-b-carboline-2-ilo)-ciclohexil]-amina

- clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-acetamida, diastereómero no polar
- 5 □ diclorhidrato del éster metílico del ácido 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)-propiónico, diastereómero no polar
- clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-N-(3-fenil-propil)-acetamida, diastereómero no polar
- 10 □ diclorhidrato del éster metílico del ácido 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexilamino)-3-(6-fluoro-1H-indol-3-ilo)-propiónico, diastereómero no polar
- clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-2-(1H-indol-3-ilo)-acetamida, diastereómero polar
- 15 □ diclorhidrato del éster metílico del ácido 2-(4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilo-ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo)-propiónico, diastereómero polar
- clorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilo)-acetamida, diastereómero no polar
- 20

según el caso también en forma de sus racematos, de los estereoisómeros mencionados u otros, puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, según en caso también en forma de los ácidos o las bases, o en forma de otras sales, en especial de sales fisiológicamente admisibles, o sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos.

30

20. Medicamento que contenga al menos un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina, con la fórmula general I,



, en la que

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan 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 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 alquileno C_{1-3} ; en los que R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$,

siendo R^6 seleccionado 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileno C_{1-3} ;

R^3 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

5 sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-6} 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;

10 R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$

siendo $X = O$ o S ,

15 con R^8 seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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 bien arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-3} .

20 R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido 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

30 R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$

siendo $X = O$ o S ,

5 con R^7 seleccionado 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 no ramificado, sustituido o no sustituido;

10 con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien

15 los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_1CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

20 con R^{10} seleccionado 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido;

25 con R^9 seleccionado 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;

30 R^5 se selecciona entre 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 $Y = O, S$ o H_2 ,

estando R^{11} seleccionado entre

5

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien $C(O)O$ -alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una más veces o no sustituido;

10

y con R^{12} seleccionado entre

H; cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

15

o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado; sustituido una o más veces o no sustituido, que opcionalmente puede estar condensado con otros anillos más,

20

con la condición que

o cuando R^3 es fenilo sustituido o no sustituido, y al menos uno de R^1 o R^2 es H o alquilo, R^4 no debe ser alquilo, y R^4 y R^5 no deben formar juntos un heterociclo

25

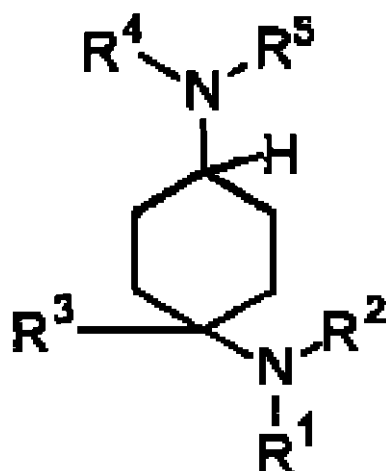
de acuerdo con el caso en forma de sus racematos, los estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o los diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

30

en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, así como, de acuerdo con el caso, que

contengan materias activas y/o coadyuvantes adecuadas, y/o según el caso, otras sustancias activas.

21. Medicamentos que contengan al menos un derivado sustituido de la
5 ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la fórmula general I,



I

, en la que

- 10 R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no
15 sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-8} ; en los que R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

20

con R^6 seleccionado 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o

heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-3} ;

R^3 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; 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;

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 $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$,

siendo $X = O$ o S .

con R^7 seleccionado 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;

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$,

con R^{10} seleccionado 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-3} ,

5 con R^6 seleccionado entre alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a
10 través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

R^6 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , 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 $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$,
15

siendo $Y = O, S$ o H_2 ,

20 con R^{11} seleccionado entre

H, alquilo C_{1-7} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o
25 más veces o no sustituido;

y con R^{12} seleccionado entre

H; cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,
30

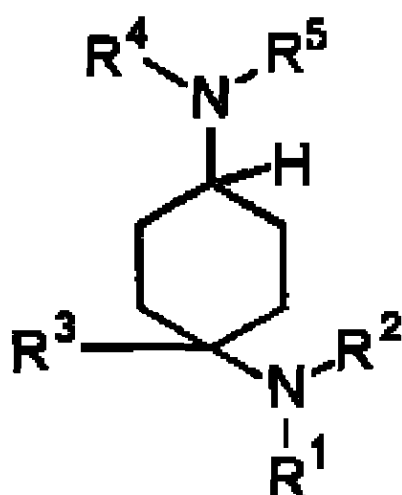
o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que de acuerdo con el caso puede estar condensado con otros anillos más,

28A
UB

según el caso, en forma de sus racematos, de los estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, así como, opcionalmente, conteniendo materiales aditivos y/o coadyuvantes adecuados, y/o según el caso, otras sustancias activas.

22. Medicamentos que contengan al menos un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la fórmula general I,



I

, en la que

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$.

con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

5

R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} 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;

10

R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$

15

siendo $X = O$ o S ,

20

con R^7 seleccionado entre H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} 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

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien

30

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

5 con R^{10} seleccionado entre H; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-6} , 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 bien arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-3} ;

10 con R^9 seleccionado entre alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} 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;

15 R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{11}$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$,

20 siendo Y = O, S o H_2 ,

con R^{11} seleccionado entre

25 H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

30 y con R^{12} seleccionado entre

H; cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

225
250

o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que opcionalmente puede estar condensado con otros anillos más,

5

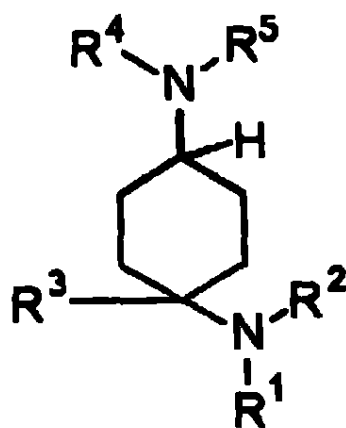
según el caso en forma de sus racematos, de los estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

10

en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, así como, según el caso, conteniendo materiales aditivos y/o coadyuvantes adecuados, y/u opcionalmente otras sustancias activas más.

15

23. Medicamento que contenga al menos un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina, de acuerdo con la fórmula general I,



I

20

, en la que

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan 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; anillo o heteroanillo,

25

cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-5} ; y en la que R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

5

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$,

10

con R^5 seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-5} ;

15

R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} 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;

20

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$ o $S(O_2)R^8$,

25

siendo $X = O$ o S ,

con R^7 seleccionado entre H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a

30

través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

con R^{10} seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquilenos C_{1-6} ;

con R^9 seleccionado entre alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} 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;

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , 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 $Y = O, S$ o H_2 ,

con R^{11} seleccionado entre

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

5

y con R^{12} seleccionado entre

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

10

ségún el caso en forma de sus racematos, de los estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de enantiómeros o de diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

15

en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles, o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, así como, según el caso, conteniendo materias aditivas y/o coadyuvantes adecuadas, y/o de acuerdo con el caso, otras sustancias activas más.

20

24. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 20 o 21, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-dimetilamina contenidos,

25

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; en el que R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

30

o los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^8CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

5 de preferencia

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; y R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

10

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_{4-8}$,

en especial

15

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

25. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina contenidos,

20

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$.
 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$,

con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

25

de preferencia

30

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_{4-6}$.

en especial

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_5$.

26. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina contenidos,

5 R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, en los que R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

de preferencia

10

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; en los que R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

15

en especial

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre metilo etilo;

20

o bien

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

25

con R^5 seleccionado entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

de preferencia

30

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_{4-6}$,

en especial

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_5$.

27. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 20, 22 o 23, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina contenidos,

5

R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo 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, no ramificado, sustituido o no

10

sustituido;

de preferencia

15

R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-6} , fenilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; cicloalquilo C_{5-6} , fenilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no

20

sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} saturado y no ramificado;

en especial

25

R^3 se selecciona entre fenilo, furilo, tiofenilo, ciclohexanilo, naftilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo o benzotiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, furilo o tiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} saturado y no ramificado.

30

28. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina contenidos,

R³ se selecciona entre cicloalquilo C₃₋₆, arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C₁₋₆ o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, no ramificado, sustituido o no sustituido;

5

de preferencia

R³ se selecciona entre cicloalquilo C₃₋₆, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₂ saturado y no ramificado;

10

15

en especial

R³ se selecciona entre fenilo, furilo, tiofenilo, ciclohexanilo, naftilo, benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo o benzotiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, furilo o tiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₂ saturado y no ramificado.

20

25

29. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 20 a 28, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina contenidos, R⁴ es H.

30

30. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 20 a 29, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina contenidos,

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$ o $S(O_2)R^8$, siendo $X = O$ o S ,

de preferencia

5

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ o $C(X)OR^8$, siendo $X = O$,

en especial

10

R^4 se selecciona entre H o $C(O)R^7$; de preferencia con R^7 seleccionado entre

H o alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

15

de preferencia entre

H, alquilo C_{1-3} saturado, no sustituido, ramificado o no ramificado;

20

en especial de CH_3 .

31. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 20 a 22, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina contenidos,

25

R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, de preferencia con entre 5 y 7 átomos en el anillo, en los que junto con el N obligatorio, hay de 0 a 1 heteroátomo más, seleccionado entre N, S u O en el anillo;

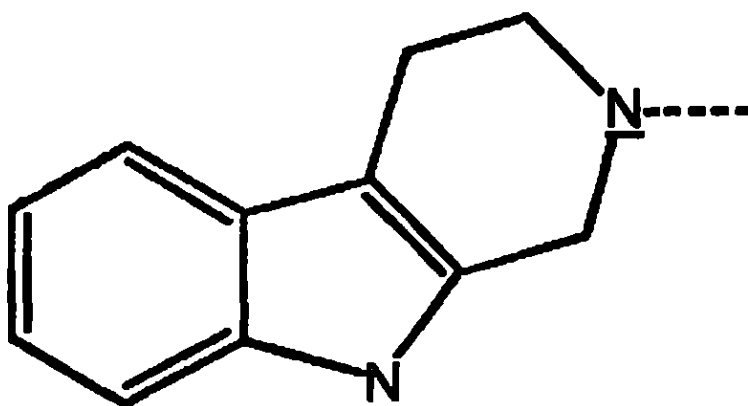
30

en los que el heterociclo formado por R^4 y R^5 juntos, puede estar condensado opcionalmente con otros anillos más,

de preferencia con anillos aromáticos y/o heteroaromáticos, en los que estos a su vez pueden estar condensados con otros anillos aromáticos y/o heteroaromáticos,

5 en especial, el heterociclo formado por R^4 y R^5 juntos está condensado con uno o dos anillos más,

de preferencia el heterociclo formado por R^4 y R^5 juntos está condensado con otros dos anillos más, de tal manera que R^4 y R^5 juntos representan



10

32. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 20 a 22, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina contenidos,

15

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,

de preferencia entre

20

H, alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

en especial

25

H, alquilo C_{1-3} saturado, no ramificado y no sustituido.

33. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 20 a 32, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina contenidos

5 R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

de preferencia

10 R^5 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 banzo[1,2,5]tiazolilo
15 o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

20 en especial

R^5 se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo,
25 furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces.

34. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 20 a 32, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina
30 contenidos,

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

254
137

siendo Y = O, S o H₂,

de preferencia

5

R⁵ se selecciona entre -CHR¹¹R¹², -CHR¹¹-CH₂R¹², -CHR¹¹-CH₂-CH₂R¹², -C(Y)R¹², -C(Y)-CH₂R¹² o -C(Y)-CH₂-CH₂R¹²

siendo Y = O o S,

10

en especial

R⁵ se selecciona entre -CHR¹¹R¹², -CHR¹¹-CH₂R¹², -CHR¹¹-CH₂-CH₂R¹², -C(Y) o -C(Y)-CH₂R¹²,

15

siendo Y = O.

35. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 34, caracterizado porque, en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina,

20

R¹¹ se selecciona entre

H, alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien C(O)O-alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

25

de preferencia

30

H, alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien C(O)O-alquilo C₁₋₂ saturado, no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

en especial

H, CH₃, C₂H₅ y C(O)O-CH₃.

36. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 34, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina contenidos,

R¹² se selecciona entre cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

de preferencia

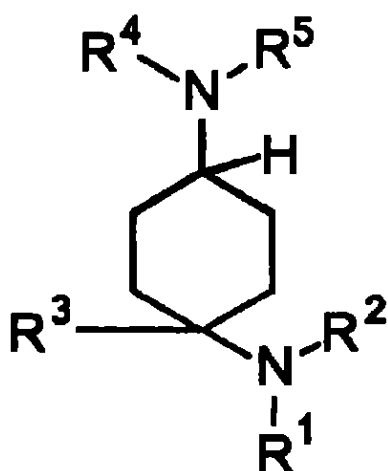
R¹² se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

en especial

R⁵ se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, 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.

37. Medicamento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 20 a 36, caracterizado porque el medicamento contiene, junto con el menos un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina, un opiode, de preferencia un opiode fuerte, en especial morfina, o un anestésico, de preferencia hexobarbital o halotano.

38. Empleo de un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la fórmula general I,



I

5 , en la que

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan 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 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 alquileno C_{1-3} ; donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$,

con R^6 seleccionado 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 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 alquileno C_{1-3} ;

R^3 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;

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 $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ o $S(O_2R^9)$,

siendo $X = O$ o S ,

con R^7 seleccionado 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;

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.

con R^{10} seleccionado 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o bien

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

con R^9 seleccionado 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 saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

R^5 se selecciona entre 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 $Y = O, S$ o H_2 ,

con R^{11} seleccionado entre

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien $C(O)O$ -alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y con R^{12} seleccionado entre

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

o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que, de acuerdo con el caso, puede estar condensado con otros anillos más,

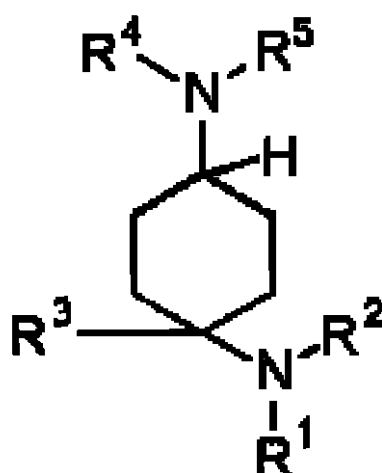
con la condición que

- cuando R^3 es fenilo sustituido o no sustituido, y el menos uno de R^1 o R^2 es H o alquilo C_{1-8} , R^4 no debe ser alquilo, y R^4 y R^5 no deben formar juntos un heterociclo

opcionalmente en forma de sus racematos, de los estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

en forma aialada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial las sales fisiológicamente admisibles, o sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para preparar un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, neuropático o crónico.

39. Empleo de un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la fórmula general I,



I

, en la que

R^1 y R^2 son independientes entre sí, y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o n

ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alqueno C_{1-3} ; en la que R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$,

con R^6 seleccionado 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 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 alqueno C_{1-3} ;

R^3 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; heteroarilo 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;

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 $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$ o $S(O_2)R^8$

siendo $X = O$ o S ,

con R^7 seleccionado 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;

5

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

10

con R^{10} seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C_{1-3} ;

15

con R^9 seleccionado entre alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo, cicloalquilo C_{3-6} 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;

20

25

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , 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 $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$,

30

siendo $Y = O, S$ o H_2 ,

con R^{11} seleccionado entre

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

5

y con R^{12} seleccionado entre

H; cicloalquilo C_{3-6} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

10

o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que opcionalmente puede estar condensado con otros anillos más,

15

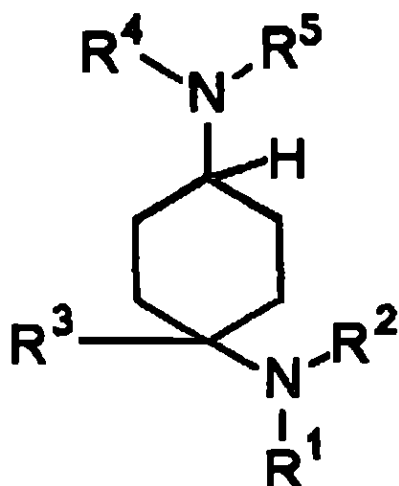
según el caso en forma de sus racematos, de los estereoisómeros puros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o los diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

20

en forma pura o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de sales fisiológicamente admisibles, o de sales d ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para preparar un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo neuropático o crónico.

25

40. Empleo de un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la fórmula general I,

280
246

I

, en la cual

R¹ y R² forman juntos un anillo y representan CH₂CH₂OCH₂CH₂,
 5 CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆,

con R⁶ seleccionado entre H; alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, 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 bien arilo, cicloalquilo C₃₋₆ o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido;

R³ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, 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 C₃₋₆ o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

R⁴ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien C(X)R⁷, C(X)NR⁷R⁸, C(X)OR⁹, C(X)SR⁹, S(O₂)R⁹,

siendo $X = O$ o S ,

con R^7 seleccionado 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; anilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anilo, 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;

con R^8 seleccionado entre H , alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$,

con R^{10} seleccionado 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; anilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o bien anilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido;

con R^9 seleccionado 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; anilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anilo, 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;

R^6 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , anilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, -

$\text{CHR}^{11}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{12}$, $\text{-CHR}^{11}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{12}$, -C(Y)R^{12} , $\text{-C(Y)-CH}_2\text{R}^{12}$, $\text{-C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{12}$ o $\text{-C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{12}$,

siendo Y = O, S o H₂,

5

con R¹¹ seleccionado entre

10

H, alquilo C₁₋₇ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien C(O)O-alquilo C₁₋₆ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y con R¹² seleccionado entre

15

H; cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

20

o bien R⁴ y R⁶ forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado; sustituido una o más veces o no sustituido, que de acuerdo con el caso puede estar condensado con otros anillos más,

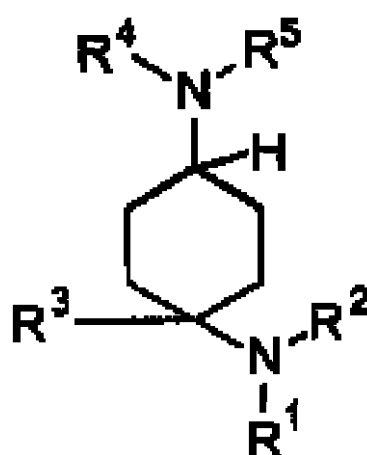
25

opcionalmente en forma de sus racematos, de los estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o de los diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

30

en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial las sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para preparar un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, neuropático o crónico.

41. Empleo de un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la fórmula general I,



I

, en la que

5 R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido,
10 enlazado a través de un alquileno C_{1-6} ; en la que R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

15 con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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 bien arilo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido,
20 enlazado a través de alquileno C_{1-6} ;

R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no

sustituido; anillo o heteroanillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anillo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroanillo, 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;

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$ o $S(O_2)R^8$,

siendo $X = O$ o S ,

con R^7 seleccionado 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; anillo o heteroanillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anillo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroanillo, 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;

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$,

con R^{10} seleccionado 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; anillo o heteroanillo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o bien anillo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroanillo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileno C_{1-3} ;

con R^9 seleccionado 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;

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ o $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$,

siendo $\text{Y} = \text{O}$; S o H_2 ,

con R^{11} seleccionado entre

H , alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y con R^{12} seleccionado entre

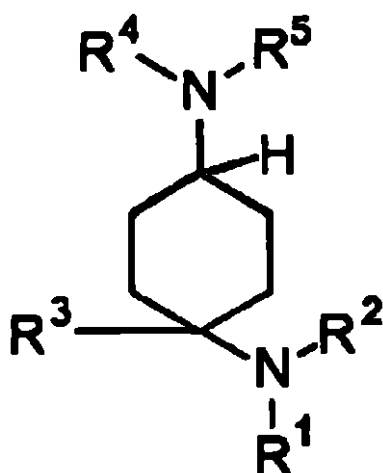
H ; cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

según el caso en forma de sus racematos, de los estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus

solvatos, en especial de los hidratos, para preparar un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial del dolor agudo, neuropático o crónico.

42. Empleo de un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la fórmula general I,



I

, en la que

R¹ y R² son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈, 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 C₃₋₈ o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de alquileo C₁₋₃; en la que R¹ y R² no deben ser ambos H;

o bien los grupos R¹ y R² forman juntos un anillo y representan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆,

con R⁶ seleccionado entre H; alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈, 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 o heteroarilo, cada

23
53

uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; anillo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anillo, cicloalquilo C_{3-6} 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;

R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-3} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$, $S(X)OR^8$, $C(X)SR^8$, $S(O_2)R^8$

siendo $X = O$ o S ,

con R^7 seleccionado entre H, alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; anillo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anillo, cicloalquilo C_{3-6} 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;

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien

los grupos R^7 y R^8 forman ambos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2O$ o $(CH_2)_{3-6}$.

con R^{10} seleccionado entre H; alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , 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 alquileo C_{1-3} ;

5

con R^B seleccionado 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;

10

R^B se selecciona entre 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 $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$,

15

siendo $Y = O, S$ o H_2 ,

20

con R^{11} seleccionado entre

H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o bien $C(O)O$ -alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

25

y con R^{12} seleccionado entre

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

30

254
255

o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado; sustituido una o más veces o no sustituido, que opcionalmente puede estar condensado con otros anillos más,

- 5 según el caso en forma de sus racematos, de los estereoisómeros puros, en especial de los enantiómeros o los diastereómeros, o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;
- 10 en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para preparar un medicamento para el tratamiento de condiciones de miedo, de estrés y de síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, mal de Alzheimer, demencia senil,
- 15 disfunciones cognitivas generales, dificultades en el aprendizaje y en la mente (como nootrópico), episodios de ausencia, mal uso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, lininitus, prurito, migraña, sordera, escasa motilidad intestinal, dificultades en absorción de alimentos, anorexia, adiposidades, perturbaciones locomotoras, diarrea,
- 20 caquexia, incontinencia urinaria, o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, o en coadministración en el tratamiento con un analgésico opioide, o con un anestésico, para diuresis o antinatriuresis y/o analéisis.

- 25 43. Empleo de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 38, 39 o 42, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina

- 30 R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; elquilo C_{1-6} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, en los que R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

265
Ble

con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

5

de preferencia

10

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, en el que R^1 y R^2 no deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_{4-6}$.

15

en especial

20

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre metilo o etilo, o los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_6$.

44. Empleo de acuerdo con la reivindicación 40, caracterizado que en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina empleados,

25

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

30

de preferencia

R^1 y R^2 forman un anillo y representan $(CH_2)_{4-6}$.

261
57

en especial

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_6$.

5

45. Empleo de acuerdo con la reivindicación 41, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina,

10

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionen entre H; alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; en los que R^1 y R^2 no deben ser ambos H;

de preferencia

15

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; en los que R^1 y R^2 no deben ser ambos H;

20

en especial

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre metilo o etilo;

25

o bien

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

30

con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

258

de preferencia

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $(CH_2)_{4-5}$,

5 en especial

R^1 y R^2 forjan juntos un anillo y representan $(CH_2)_5$.

46. Empleo de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 38 o 40, 41 o 42,
10 caracterizado que en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina,

R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , 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
15 un grupo alquilo C_{1-2} saturado o no saturado, no ramificado, sustituido o no
sustituido;

de preferencia

20 R^3 se selecciona entre cicloalquilo C_{5-8} , fenilo, naftilo, antracenilo, tiofenilo,
benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo,
benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no sustituido o
sustituido una o más veces; cicloalquilo C_{5-8} , fenilo, naftilo, antracenilo,
tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo,
25 indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, cada uno no
sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo
alquilo C_{1-2} saturado y no ramificado;

en especial

30

R^3 se selecciona entre fenilo, furilo, tiofenilo, ciclohexanilo, anftilo,
benzofuranilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, pirrolilo,
pirimidilo, pirazinilo o benzotiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una
o más veces; fenilo, furilo o tiofenilo, cada uno no sustituido o sustituido una

o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-2} saturado y no ramificado.

48. Empleo de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 38 a 47, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina empleados, R^4 es H.

49. Empleo de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 38 a 47, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina empleados,

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ o $S(O_2)R^9$, siendo $X = O$ o S ,

de preferencia

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ o $C(X)OR^9$, siendo $X = O$,

en especial

R^4 se selecciona entre H o $C(O)R^7$; de preferencia con R^7 seleccionado entre

H o alquilo C_{1-3} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

de preferencia

H o alquilo C_{1-3} saturado, no sustituido, ramificado o no ramificado;

en especial CH_3 .

50. Empleo de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 38 a 40 o 42, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina empleados,

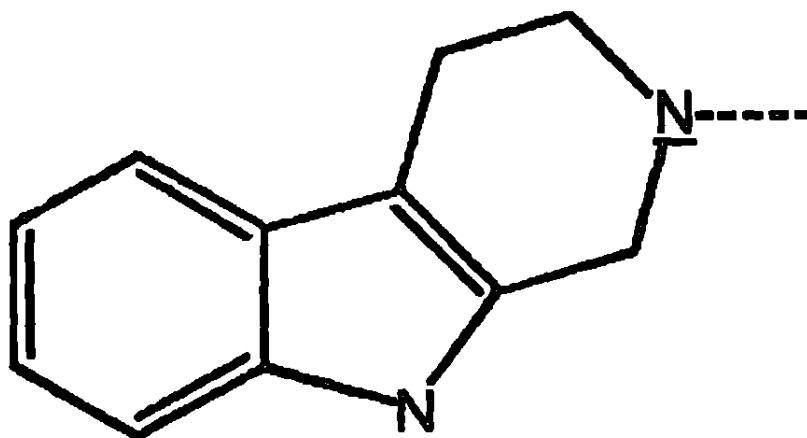
5 R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido; de preferencia con entre 5 y 7 átomos en el anillo, en los que además del obligatorio N, hay de 0 a 1 heteroátomos, seleccionados entre N, S u O en el anillo;

10 en el que el heterociclo formado por R^4 y R^5 puede estar opcionalmente condensado con otros anillos más,

15 de preferencia con anillos aromáticos y/o heteroaromáticos, que pueden estar condensados con otro anillos aromáticos y/o heteroaromáticos más,

en especial el heterociclo formado con R^4 y R^5 juntos está condensado con uno o dos anillos más,

20 de preferencia, el heterociclo formado con R^4 y R^5 juntos está condensado con dos anillos más de tal manera que R^4 y R^5 forman juntos



51. Empleo de acuerdo con una de las reivindicaciones 38 a 40 o 42, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina empleados,

R⁴ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₈ saturado o no saturado, ramificado no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

5 de preferencia

H, alquilo C₁₋₈ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido,

10 en especial

H, alquilo C₁₋₃ saturado, no ramificado y no sustituido.

52. Empleo de acuerdo con una de las reivindicaciones 38 a 51, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina empleados,

R⁵ se selecciona entre cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

20 de preferencia

25 R⁵ 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-dihidroacenaftilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isiquinolinilo, ftalazínilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

30

en especial

5 R^5 seleccionado entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenafilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces.

53. Empleo de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 38 a 51, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina empleados,

10

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

15

siendo $Y = O, S$ o H_2 ,

de preferencia

20

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

siendo $Y = O$ o S ,

25

en especial

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 $-C(Y)-CH_2R^{12}$,

30

siendo $Y = O$.

54. Empleo de acuerdo con la reivindicación 53, caracterizado porque, en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina empleados,

R^{11} se selecciona entre

H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

de preferencia

H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-2} saturado, no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

en especial

H, CH_3 , C_2H_5 y $C(O)O-CH_3$.

55. Empleo de acuerdo con la reivindicación 53, caracterizado porque en los derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina empleados

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

de preferencia

R^{12} se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracénilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenafénilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluoranilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenafénilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

268
264

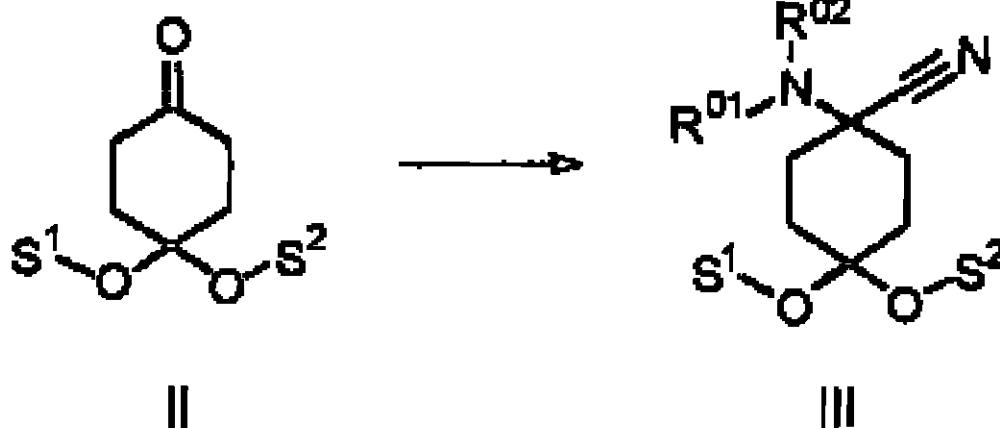
en especial

R^{12} se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, nafilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenafilo, carbazolo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo cada uno no sustituido o sustituido una o más veces.

56. Derivados sustituidos de la ciclohexano-1,4-diamina, medicamentos o procedimientos de acuerdo con alguna de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque R^4 y R^5 no forman juntos un heterociclo.

57. Procedimiento para preparar un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diona de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 19, con los siguientes pasos:

a. una ciclohexano-1,4-diona protegida con los grupos S^1 y S^2 de acuerdo con la fórmula II se transforma, en presencia de un compuesto con la fórmula $HNR^{01}R^{02}$ con un cloruro, de preferencia cloruro de potasio, en un derivado protegido de 1-amino-4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo sustituido en N, con la fórmula III;



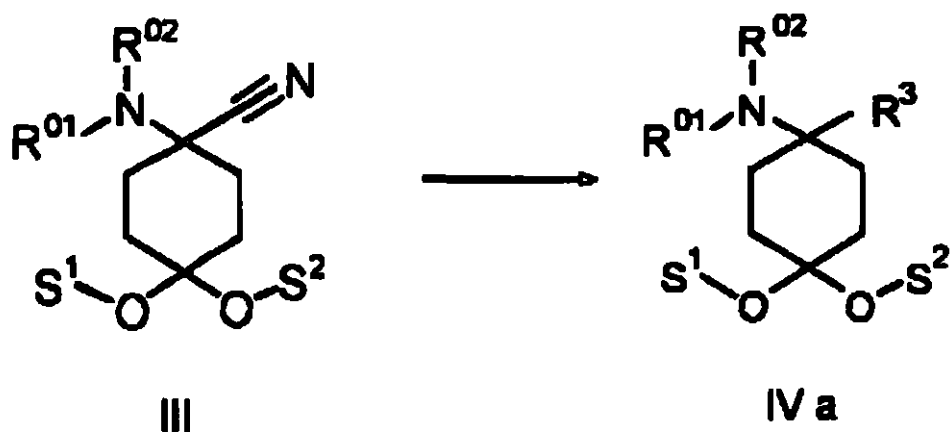
después, según el caso en cualquier secuencia y según el caso se acila, alquila o sulfona repetidamente y/o en los compuestos en los que R^{01} y/o

$R^{02} = H$ protegido con un grupo protector, al menos una vez se separa un grupo protector, y según el caso se acila, alquila o sulfona y/o en un compuesto con R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$, al menos se introduce una vez un grupo protector y según el caso se acila, alquila o sulfona,

5

- b. el aminonitrilo de acuerdo con la fórmula III se hace reaccionar con reactivos organometálicos, de preferencia reactivos de Grignard o de organolinio, on la fórmula metal- R^3 , de modo que se forma un compuesto de acuerdo con la fórmula IVa:

10

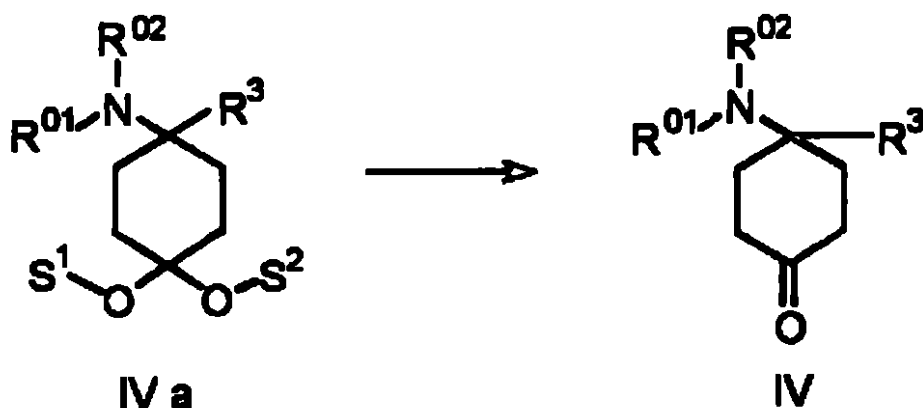


después, según el caso, en cualquier secuencia, y según el caso se acila, alquila o sulfona repetidamente y/o en los compuestos con R^{01} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, se separa al menos una vez un grupo protector y de acuerdo con el caso se acila, alquila o sulfona y/o en un compuesto con R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$, al menos se introduce una vez un grupo protector, y de acuerdo con el caso, se acila o sulfona,

15

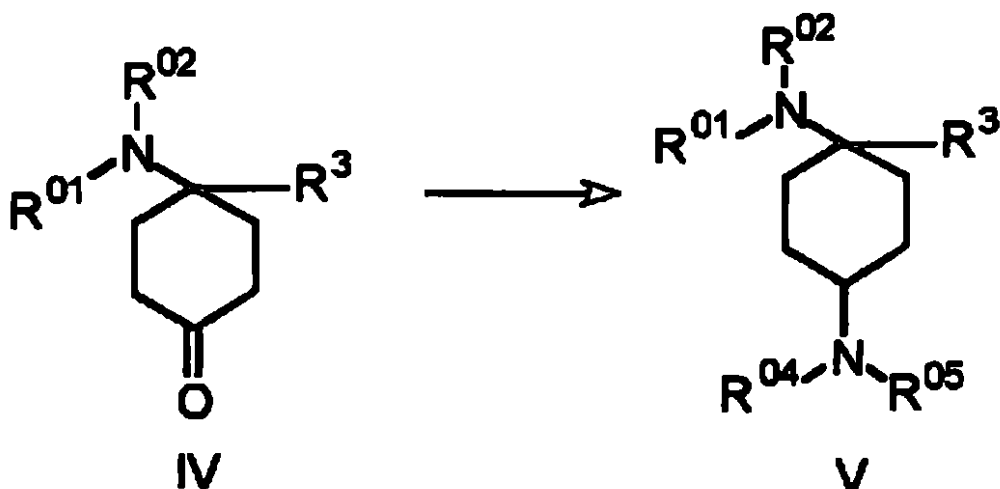
- 20 c. en el compuesto de acuerdo con la fórmula IVa se separan los grupos protectores S^1 y S^2 de modo que se forme un derivado de la 4-aminociclohexanona sustituido en la posición 4, de acuerdo con la fórmula IV;

25

225
266

después, según el caso se acila, alquila o sulfona en cualquier secuencia y según el caso en forma repetitiva, y/o en compuestos con R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$ protegido con un grupo protector, al menos se separa un grupo protector una vez, y de acuerdo con el caso se acila, alquila o sulfona y/o en los compuestos en los que R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{03} = H$, al menos se introduce una vez un grupo protector, y según el caso se acila, alquila o sulfona.

- 10 d. el derivado sustituido de la 4-aminociclohexanona sustituido en 4 de acuerdo con la fórmula IVa, se amina reductoramente con un compuesto con la fórmula $HNR^{04}R^{05}$ de tal modo que se forma un derivado de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la fórmula V;



después, según el caso se acila, alquila o sulfona en cualquier orden y según el caso en forma repetida, y/o en compuestos con R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04}

227
267

y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, se separa un grupo protector al menos una vez y según el caso se acila, alquila o sulfona, y/o en 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 al menos una vez un grupo protector, y según el caso se acila, alquila o sulfona, hasta obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula I,

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 representan lo que se describió para ellos en la reivindicación 1

y

R^{01} y R^{02} son independientes entre sí y se seleccionan entre H; H provisto con 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 alquileno 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 $(CH_2)_{3-6}$,

con R^{06} seleccionado entre H; H provisto con 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 alquileno 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, anillo o heteroanillo, 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 $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$,

5

siendo $Y = H_2$,

con R^{11} seleccionado entre

10

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

y con R^{12} seleccionado entre

15

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

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

20

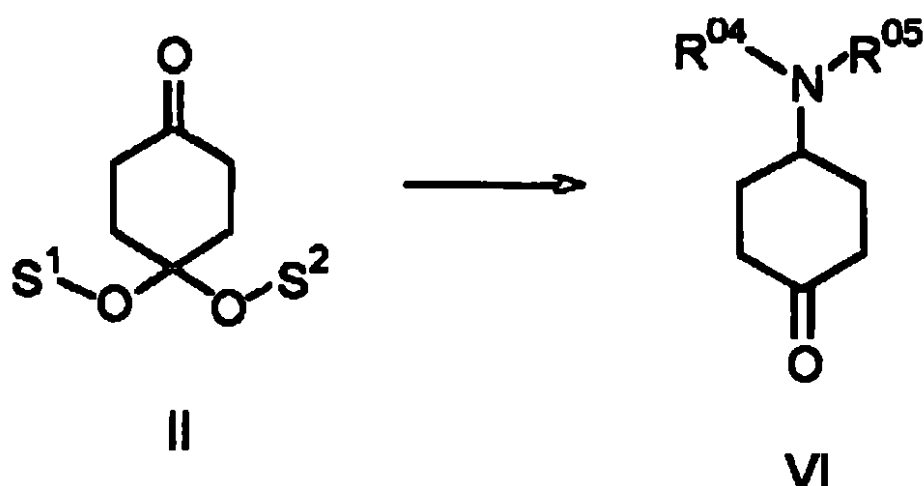
y S^1 y S^2 son independientes entre sí, y se seleccionan entre grupos protectores, o juntos forman un grupo protector, de preferencia monaacetal.

58. Procedimiento para preparar un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 19, con los siguientes pasos:

25

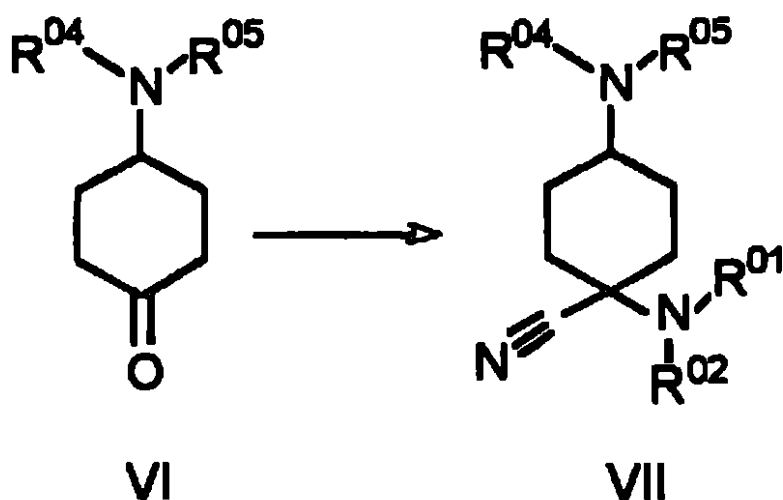
a. una ciclohexano-1,4-diona protegida con los grupos S^1 y S^2 de acuerdo con la fórmula II se amina reductivamente con un compuesto con la fórmula $HNR^{04}R^{05}$, de tal modo que se forme un derivado de la 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula VI;

30



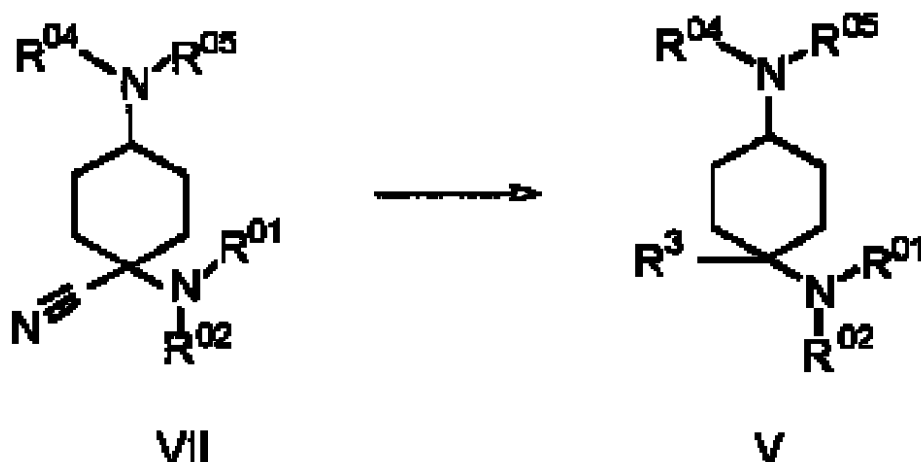
según el caso después se acila, alquila o sulfona en cualquier secuencia, y según el caso en forma repetida y/o en los compuestos con R^{04} y $R^{05} = H$ protegido con un grupo protector, se separa un grupo protector al menos una vez, y según el caso se acila, alquila o sulfona y/o en compuestos con R^{04} y/o $R^{05} = H$, se introduce un grupo protector al menos una vez, y según el caso se acila, alquila o sulfona,

- 10 b. el derivado de la 4-aminociclohexanona de acuerdo con la fórmula VI se hace reaccionar, en presencia de un compuesto con la fórmula $HNR^{01}R^{02}$, con cianuro, de preferencia cianuro de potasio, para transformarlo en un derivado del nitrilo de ciclohexanona de la fórmula VII,



según el caso después se acila, alquila o sulfona en cualquier orden, y según el caso en forma repetida, y/o en los compuestos con 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 separa un grupo protector al menos una vez, y según el caso se acila, alquila o sulfona, y/o en compuestos con 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 según el caso se acila, alquila o sulfona.

- c. el derivado del nitrilo de ciclohexanona con la fórmula VII se hace reaccionar con reactivos organometálicos, de preferencia reactivos de Grignard o de organolitio, con la fórmula metal- R^3 , y finalmente se separan los grupos protectores S^1 y S^2 para que se forme un derivado de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la fórmula V,



según el caso después se acila, alquila o sulfona en cualquier orden, y según el caso en forma repetida, y/o en los compuestos con 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 separa un grupo protector al menos una vez, y según el caso se acila, alquila o sulfona, y/o en compuestos con 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 según el caso se acila, alquila o sulfona hasta obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula I,

en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados descritos 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; ariilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; ariilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o ariilo, 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} ;

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 $(CH_2)_{3-6}$

con R^{06} seleccionado entre H; H provisto con 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; ariilo o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o ariilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de 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, ariilo 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 $Y = H_2$,

con R^{11} seleccionado entre

226
27V

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

y con R^{12} seleccionado entre

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

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

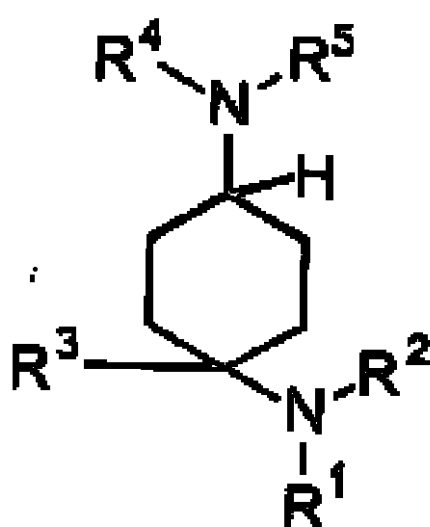
y S^1 y S^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre grupos protectores, o forman juntos un grupo protector, de preferencia monoacetal.

59. Procedimiento para preparar un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 57 o 58, caracterizado porque los grupos protectores en H de R^{01} , R^{02} , R^{04} , R^{05} y/o R^{06} se seleccionan entre alquilo, bencilo o carbamatos, por ejemplo FMOC, Z o Boc.

60. Procedimiento para preparar un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 57, caracterizado porque la aminación reductiva en el paso d se hace en presencia de formiato de amonio, acetato de amonio o $NaCNBH_3$.

61. Procedimiento para preparar un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 57, caracterizado porque en lugar de la aminación reductora con $HNR^{04}R^{05}$ en el paso d, el compuesto IV reacciona con hidroxilamina y se reduce después de la formación de la oxima.

62. Procedimiento para preparar un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 58, caracterizado porque en el paso b, el grupo R^{01} de la fórmula $HNR^{01}R^{02}$ es H, la conversión con el cianuro se hace con $TMSCN$ y, según el caso, después se introduce un grupo de protección en R^{01} .



I

278
274

Informe G3043

D1: US-A-4 113866 (LEDNICER DANIEL) 12 de septiembre de 1978 (1978-09-12)
D2: WO 99 36421 A (YAMAGISHI TATSUYA; KONDO HIROCHI (JP); ONASHI
5 YORIKO (JP); PFIZER) 22 de julio de 1999 (1999-07-22)
D3 BERTORELLI R ET AL; "Nociceptin/orphanin FQ and its receptor: a potential
target for drug discovery" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES,
ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, Bd. 21, No. 7, 1 de julio de
2000 (2000-07-01) páginas 233-234, XP004209778 ISSN: 0165-6147

10

1. Los compuestos mencionados se diferencian de los compuestos conocidos
según D1 a través de Disclaimer original ("con la condición...")

15

Los compuestos revelados en D1 son utilizados al igual que los compuestos
según el presente registro, en el ámbito de la terapia del dolor. Sin embargo
no se hace ninguna declaración acerca del mecanismo de efectividad en
D1.

Con ello se ve que el objeto de las reivindicaciones 1-62 es nuevo en
comparación con el mencionado en D1.

20

Los compuestos revelados en D2 y D3 se diferencian notablemente en su
estructura de los mencionados aquí, derivados de la ciclohexano-1,4-
diamina; ni en D1 ni en D3 se revela una estructura de ciclohexano diamina.

25

Con ello el objeto de las reivindicaciones 1 al 62 se observan como nuevos
respecto a los que se mencionan en el estado de la técnica (PCT artículo
33.2).

30

2. Los documentos D2 y D3 son considerados como los más cercanos al
estado actual de la técnica. Ambos documentos revelan agonistas de
receptor de nociceptina/ORL1 que, con base en esta actividad, se pueden
emplear en especial como analgésicos.

Ya que en D1 no se pueden encontrar indicios de actividad básica de los compuestos mencionados (interacción con el sistema nociceptina/ORL1), así como en base a las diferencias estructurales de los compuestos de D2 y D3, se puede reconocer la validez de la invención.

5 Con ello se pueden considerar los objetivos de las reivindicaciones 1 a 62 como válidos en comparación con D1 a D3 (PCT artículo 33.3).

3. El objetivo de las reivindicaciones 1 a 62 se considera industrialmente aplicable (PCT artículo 33.4).

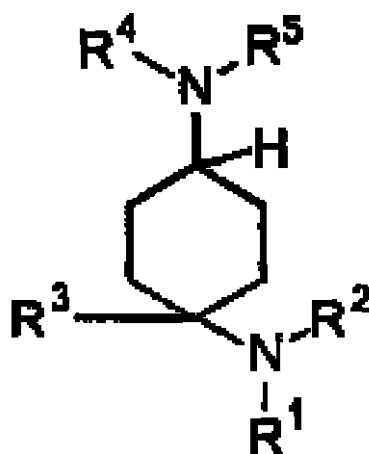
10

4. Las reivindicaciones independientes 3-5, 20-23, 38-42 se consideran como dependientes de la reivindicación 1, y por lo mismo, también se pueden hacer dependientes de la reivindicación 1.

15

PCT/EP02/0881: Retvindicaciones cambiadas de 38 hasta 42; 23 de julio de 2003

38. Uso de un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina de según la
fórmula general 1.



I

, en la cual

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan 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 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 alquilo C_{1-3} , en donde R^1 y R^2 no deben ser ambos
H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan
 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$,

con R^6 seleccionado 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 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 C₁₋₃

R³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈, 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 C₃₋₈ o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado,

R⁴ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₈, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o C(X)R⁷R⁸, C(X)OR⁹, S(O₂)R⁹

siendo X = O o S,

con R⁷ seleccionado entre H, alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈, 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 C₃₋₈ o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, sustituido o no sustituido;

con R⁸ seleccionado entre H, alquilo C₁₋₄, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o

los grupos R⁷ y R⁸ forman juntos un anillo y representan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₈,

con R¹⁰ seleccionado entre H; alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo,

cada uno saturado o no saturado, o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, y enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

5 con R^9 seleccionado 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
10 través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-CHR^{11}R^{12}$, $CHR^{11}-CHR^{12}$, $-CHR^{11}-$
15 CH_2-CHR^{12} , $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2CH_2R^{12}$ o $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$,

siendo $Y = O, S$ o H_2 ,

con R^{11} seleccionado entre
20 H, alquilo C_{1-7} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-8} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

25 y con R^{12} seleccionado entre

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

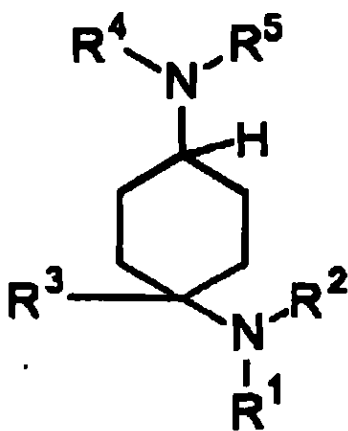
30 o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que según el caso puede condensarse con otros anillos,

con la condición que

- 5 • cuando R^3 sea fenilo sustituido o no sustituido y cuando al menos uno de R^1 o R^2 sea H o alquilo C_{1-6} , R^4 no debe ser alquilo, y R^4 y R^5 no deben formar juntos un heterociclo,

según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en forma pura o en forma de sus ácidos o de sus bases o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles o las sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos; para la
10 preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial de dolor agudo neuropático o crónico, o sea, para coadministración en el tratamiento con algún analgésico opioide.

39. Empleo de un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina según la fórmula general I,



I

, en donde

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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 C₃₋₈ o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, y enlazado a través de un alquileo C₁₋₃; en donde R¹ y R² no deben ser ambos H,

o bien los grupos R¹ y R² forman juntos un anillo y representan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₈,

donde R⁶ se selecciona entre H; alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈, 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 C₃₋₈ o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, y enlazado a través de un alquileo C₁₋₃;

R³ se selecciona entre alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; heteroarilo no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, y enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₄, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

R⁴ seleccionado en H, arilo C₁₋₈, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o C(X)R⁷, C(X)NR⁷R⁸, C(X)OR⁹, S(O₂)R⁹

siendo X = O o S,

con R⁷ seleccionado entre H, alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una

5

más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-6} 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;

10

con R^6 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$,

15

con R^{10} seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alqueno C_{1-3} ;

20

con R^9 seleccionado entre alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} 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

30

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , 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 = O, S o H₂,

con R¹¹ seleccionado entre

5

H, alquilo C₁₋₇ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o C(O)O-alquilo C₁₋₆ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

10

y con R¹² seleccionado entre

H; cicloalquilo C₃₋₈, anillo o heteroanillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

15

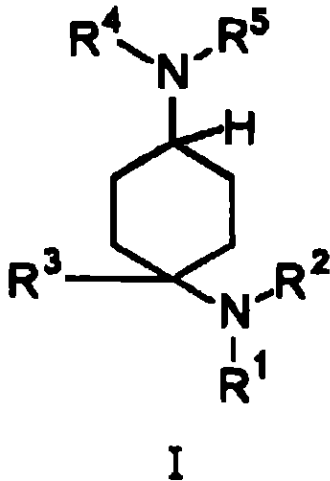
o bien R⁴ y R⁵ forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que según el caso puede condensarse con otros anillos,

20

según el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en forma pura o en forma de sus ácidos o de sus bases o en forma de sus sales, en especial de las sales fisiológicamente admisibles o las sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial de dolor agudo neuropático o crónico, o para la coadministración en tratamiento con algún analgésico opioide.

30

40. Empleo de un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina según la fórmula general I,



, en donde

R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$.

donde R^6 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 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, y enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

R^3 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, y enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

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 $\text{C}(\text{X})\text{R}^7$, $\text{C}(\text{X})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$, $\text{C}(\text{X})\text{SR}^8$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^8$.

siendo X = O o S,

5

con R⁷ seleccionado entre H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, 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 C₃₋₆ o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, y enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

10

con R⁸ seleccionado entre H, alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien

15

los grupos R⁷ y R⁸ forman juntos un anillo y representan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆.

20

con R¹⁰ seleccionado entre H; alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, 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 C₃₋₆ o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileno C₁₋₃;

25

30

con R⁹ seleccionado entre alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, 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 C₃₋₆ o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

R^5 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , anilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, -

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

siendo $Y = O, S$ o H_2 ,

10 con R^{11} seleccionado entre

H , alquilo C_{1-7} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o
15 más veces o no sustituido;

y con R^{12} seleccionado entre

20 H ; cicloalquilo C_{3-6} , anilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien R^4 y R^5 forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que según el caso puede estar condensado con otros anillos,

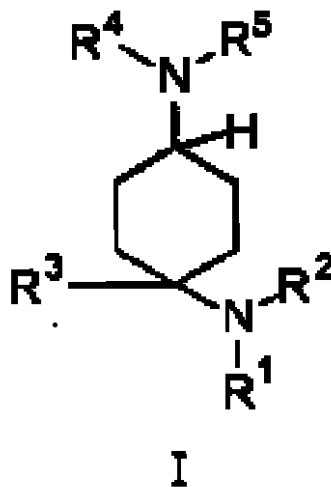
25

de acuerdo con el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezcla de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o
30 en forma de sus sales, en especial de sales

fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para la

elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial de dolor agudo neuropático o crónico, o para la coadministración en tratamiento con algún analgésico opioide.

541. Empleo de un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina según la fórmula general I



, en la que

- 10 R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan 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 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_{1-8} , en donde R^1 y R^2 no deben ser ambos H,
- 15 o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-8}$.
- 20 con R^6 seleccionado 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 sustituido una

o más veces o no sustituido; o anillo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

5 R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4}
10 saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^8$, $C(X)SR^8$ o $S(O_2)R^8$,

15 siendo $X = O$ o S ,
con R^7 seleccionado entre H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o heteroarilo,
20 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;

con R^8 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien
25

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$,

30

siendo R^{10} seleccionado entre H; alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no

242
78

5 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 C₃₋₆ o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C₁₋₃;

10 con R⁹ seleccionado entre alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, 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 C₃₋₆ o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

15 R⁵ se selecciona entre cicloalquilo C₃₋₆, arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; -CHR¹¹R¹², -CHR¹¹-CH₂R¹², -CHR¹¹-CH₂-CH₂R¹², -CHR¹¹-CH₂-CH₂-CH₂R¹², -C(Y)R¹², C(Y)CH₂R¹² C(Y)-CH₂-CH₂R¹² o -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R¹²

20 siendo Y = O, S o H₂,

estando R¹¹ seleccionado entre

25 H, alquilo C₁₋₇ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o C(O)O-alquilo C₁₋₆ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

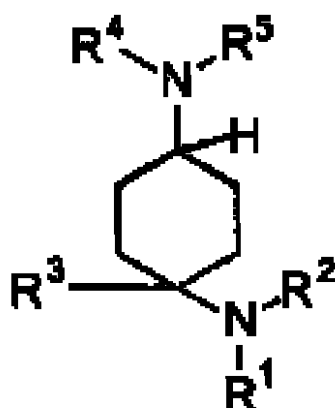
y con R¹² seleccionado entre

30 H; cicloalquilo C₃₋₆, arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

de acuerdo con el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezcla de los estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de sales

fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial de dolor agudo neuropático o crónico, o para la coadministración en tratamiento con algún analgésico opioide.

42. Empleo de un derivado sustituido de la ciclohexano-1,4-diamina según la fórmula general I,



I

, en donde

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan 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 sustituido una o más veces o no sustituido; o bien arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileno C_{1-3} ; en donde R^1 y R^2 no

deben ser ambos H,

o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$.

5

con R^6 seleccionado entre H; alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; anillo o heteroanillo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido; o anillo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroanillo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

10

R^3 se selecciona entre alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; anillo o heteroanillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anillo, cicloalquilo C_{3-6} o heteroanillo, 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;

15

20

R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-3} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o $\text{C}(\text{X})\text{R}^7$, $\text{C}(\text{X})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{C}(\text{X})\text{OR}^8$, $\text{C}(\text{X})\text{SR}^8$, $\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^8$,

25

siendo $\text{X} = \text{O}$ o S ,

con R^7 seleccionado entre H, alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; anillo o heteroanillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; anillo C_{3-6} cicloalquilo o heteroanillo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, y enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o

30

no ramificado, sustituido o no sustituido;

con R^6 seleccionado entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido, o bien

los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$,

con R^{10} seleccionado entre H; alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} o

heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquileo C_{1-3} ;

con R^9 seleccionado entre alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , 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_{3-6} 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;

R^8 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-6} , 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 $Y = O, S$ o H_2 .

con R¹¹ seleccionado entre

5 H, alquilo C₁₋₇, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; o C(O)O-alquilo C₁₋₆, saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

y con R¹² seleccionado entre

10

H; cicloalquilo C₃₋₆, arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

15 o bien R⁴ y R⁵ forman juntos un heterociclo con entre 3 y 8 átomos en el anillo, saturado o no saturado, sustituido una o más veces o no sustituido, que según el caso puede estar condensado con otros anillos,

de acuerdo con el caso en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en especial enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezcla de los
20 estereoisómeros, en especial de los enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en forma aislada o en forma de sus ácidos o de sus bases, o en forma de sus sales, en especial de sales

fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en especial de los hidratos, para la
25 elaboración de un medicamento para el tratamiento de estados de angustia, de estrés y con los síntomas relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, alteraciones del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), desarrollo de intoxicaciones, abuso de alcohol, drogas y/o medicamentos y/o dependencia de
30 los mismos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal, alteraciones de la absorción alimenticia, anorexia, bulimia, alteraciones locomotoras, diarrea,

caquexia, incontinencia urinaria dicho en otra forma, relajación muscular, anticonvulsivos o anestésicos o para la coadministración en tratamientos con un anestésico, para diuresis o antinatriuresis y/o ansiolítico.



HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

PODER

El abajo firmado

GRÜNENTHAL GmbH

domiciliado en

Zieglerstraße 6, D-52078

Aachen, Alemania,
por el presente concede poder amplio y suficiente a **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** y/o **TINEKE STOL TERZANI** y/o **HUMBERTO RUBIO STOL** domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias sanitarias o cuyo efecto le faculte para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, oposiciones y reclamos; abonar todos los impuestos y costas de cualquier otro pago determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, asistir y amendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para comparecer todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, dar parte de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas constituciones.

Dado y firmado hoy

en

NOTARIZATION AND LEGALIZATION BY APOSTILLE OR COLOMBIAN CONSULATE IS REQUIRED.

BOGOTA - COLOMBIA

008

Para patentes, marcas, dibujos, marcas de fábrica de comercio y marcas y patentes sanitarias (Licencias y permisos sanitarios)
Por patentes, dibujos, patentes, marcas, denominaciones comerciales, licencias sanitarias

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

GRÜNENTHAL GmbH

from

Zieglerstraße 6, D-52078 Aachen, Germany

herby grant full and sufficient Power of Attorney to a **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** y/o **TINEKE STOL TERZANI** y/o **HUMBERTO RUBIO STOL** from Bogotá, Colombia, to apply to the proper offices and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtaining and protection of its trademarks, trade names, commercial marks, patents and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandoned and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lead to confusion or could be considered as infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, trade names, patents and commercial marks; to the said mandatary sufficient Power of Attorney hereby to answer in the name of all outstanding demands the matters of protest, before administrative or judicial bodies of any class giving them all the power to abandon proceedings, settle and settle substitute those present in with the law and revoke such substitutions.

Given and signed this 21st day of May 2002

In Aachen

Grünenthal GmbH

Dr. Heide
(Managing Director) (Head of Patent Dept.)

ARTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

CERTIFICADO NOTARIAL (Individual)

A los días del mes de año mil,
Notario Público de compareció personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal
para otorgarlo.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy 28 de Agosto de 2000
compareció(eron) personalmente

Dr. Paques, Dr. Hellfeldt

a quien(es) conozco como la(s) persona(s) que
firma(n) este documento en representa- ción de la
sociedad/compañía denominada

Gruntelid GmbH

Certifico:

a) Que

Gruntelid GmbH

es una sociedad/compañía legalmente constituida
y existente de acuerdo con las Leyes de

Alemania

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía
es

Zeiglerstrabe 6, D-52078
Aachen, Alemania

c) Que el objeto u objetos para los cuales se
otorga el presente poder están comprendidos
dentro del objeto social de la mencionada
sociedad/compañía.

d) Que Dr. Paques, Dr. Hellfeldt

está autorizado para otorgar el presente poder. Lo
anterior está probado por medio de los siguientes
documentos, que certifico he visto:

Ciudad hoy de
de

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

On this 28th day of August, before me, a Notary
Public of Aachen, personally appeared to
me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who
possessed legal capacity to execute it.

Aachen, den 28. August 2000

Notar (Johannes Schneider)

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

day of
personally appeared

whom I know to be the person(s) who signed this
document as representative(s) of the
corporation/company named

I Certify:

a) That

is a corporation/company legally constituted and
in existence accordance with the law of

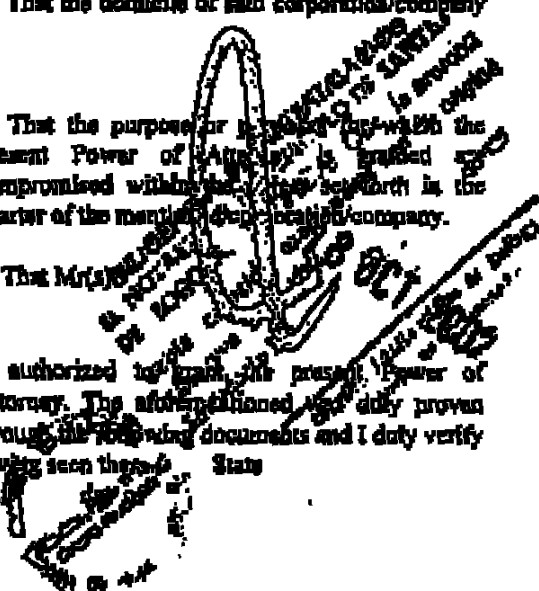
b) That the domicile of said corporation/company
is

c) That the purpose or purposes for which the
present Power of Attorney is granted are
comprised within the scope of the business in the
charter of the mentioned corporation/company.

d) That Mr(s) Dr. Paques, Dr. Hellfeldt

is authorized to grant the present Power of
Attorney. The aforementioned was duly proven
through the foregoing documents and I duly verify
having seen them.

The State



5/295
249

009

7

Handenrolle Nummer 1329 für 2002

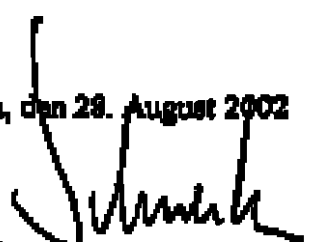
Nachstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften der mir von Person bekannten:

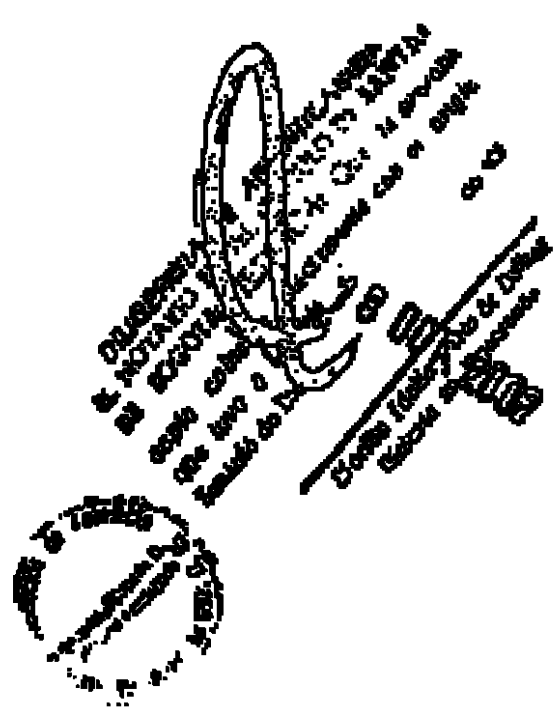
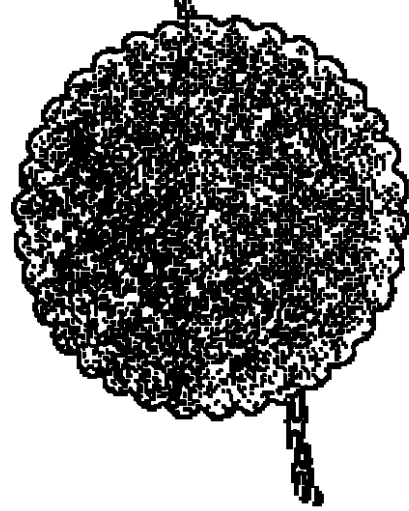
1. Herr Dr. Eric-Paul Pâques, geboren am 16. Juni 1954,
Wohnhaft Ronheider Weg 15 in 52076 Aachen,
2. Herrn Dr. Klaus-Dieter Hellfeldt, geboren am 31. Juli 1951,
Wohnhaft Kesselstraße 35 in 52076 Aachen

hier handelnd für die im Handelsregister Aachen unter HR B 3564 eingetragene Grünenthal GmbH in Aachen,

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 28. August 2002


Notar



301
297

- APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1951)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. Ist unterschrieben von Schneider

2. in seiner Eigenschaft als Notar in Aachen

4. sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des hoch Notars

BestErgo

30 Aug 02 J

in Aachen am

7 durch den Präsidenten des Landgerichts in Aachen

8. unter Nr 91a E - 8.860 - 8.861

8. Stamp Design

10. Unterschrift:



10. Underneath

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
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 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:

Fecha:



387
299

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Humberto Rubio Camacho,
Apoderado
Grünenthal GmbH

Oficio N°
11431

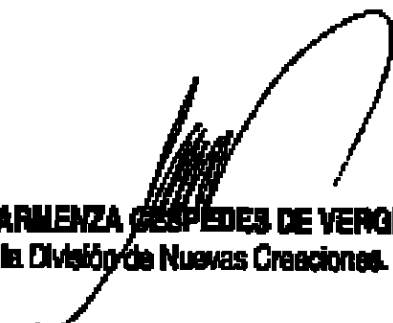
ASUNTO:	Radicación N°	03-98857
	Solicitud internacional	PCT/EP2002/05051
	Fecha inicio fase nacional	08/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 3.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12.6.04 2004