República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 122013017387-0 A2

(22) Data do Depósito: 25/03/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 01/10/2009

(54) Título: COMPOSTOS DERIVADOS SUBSTITUÍDOS DE 4-AMINOCICLOHEXANO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS

(51) Int. Cl.: C07D 209/12; C07D 209/14; C07C 211/40; A61K 31/404.

(30) Prioridade Unionista: 27/03/2008 EP 08005748-2.

(71) Depositante(es): GRÜNENTHAL GMBH.

(72) Inventor(es): BERT NOLTE; WOLFGANG SCHRÖDER; KLAUS LINZ; WERNER ENGLBERGER; HANS SCHICK; HEINZ GRAUBAUM; BIRGIT ROLOFF; SIGRID OZEGOWSKI; JÓZSEF BÁLINT; HELMUT SONNENSCHEIN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009002179 de 25/03/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/118168 de 01/10/2009

(85) Data da Fase Nacional: 05/07/2013

(62) Pedido original do dividido: PI0909527-6 - 25/03/2009

(57) Resumo: COMPOSTOS DERIVADOS SUBSTITUIDOS DE 4- AMINOCICLOHEXANO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS A invenção refere-se a compostos que têm uma afinidade com o receptor Mi-opióides e receptores ORL 1, métodos para sua fabricação, medicamentos contendo estes compostos e o uso desses compostos para a fabricação de produtos farmacêuticos

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DERIVADOS SUBSTITUIDOS DE 4-AMINOCICLOHEXANO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS".**

Dividido do PI 0909527-6, depositado em 25/03/2009.

A invenção atual refere se aos derivados substituídos de ciclohexano que apresentam uma afinidade com o receptor opioide μ e o receptor ORL 1, os procedimentos para sua preparação, os fármacos que contem estes compostos e a utilização de estes compostos para a preparação de medicamentos.

Os derivados de ciclohexano, que apresentam uma afinidade com o receptor opioide μ e o receptor ORL 1, são conhecidos no estado da técnica. Em relação a este contexto se pode, por exemplo, remeter por extenso a WO2002/090317, WO2002/90330, WO2003/008370, WO2003/008731, WO2003/080557, WO2004/043899, WO2004/043900, WO2004/043902, WO2004/043909, WO2004/043949, WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2005/110970, WO2005/110971, WO2005/110973, WO2005/110974, WO2005/110975, WO2005/110976, WO2005/110977, WO2006/018184, WO2006/108565, WO2007/079927, WO2007/079928, WO2007/079930, WO2007/079931, WO2007/124903, WO2008/009415 e WO2008/009416.

Os compostos conhecidos não são, contudo satisfatórios desde todo ponto de vista e se requerem mais compostos com propriedades comparáveis ou melhores.

É assim que os compostos conhecidos às vezes mostram, em testes apropriados de combinação, certa afinidade com o canal iónico hERG, com o canal iónico de cálcio tipo L (pontos de conexão de fenilalquilamina, benzotiazepina, dihidropiridina), ou bem com o canal de sódio no ensaio/teste BTX (batracotoxina), o que sempre se pode interpretar como um sinal de efeitos secundários cardiovasculares. Ademais tem um grande número de compostos conhecidos que apresentam apenas uma pequena solubilidade em meio aquoso, o que pode repercutir negativamente, entre outras coisas, na biodisponibilidade. Ademais de isso, a estabilidade química dos

compostos muitas vezes conhecidos apenas se revelou insuficiente. É assim que os compostos às vezes não apresentam uma suficiente estabilidade ao pH, à UV ou à oxidação, o que pode repercutir negativamente, entre outras coisas, na estabilidade ao armazenamento e também na biodisponibilidade oral. Ademais, os compostos conhecidos também apresentam parcialmente um perfil desfavorável FC/FD (farmacocinético/farmacodinâmico) o que se pode manifestar em uma duração muito maior do efeito.

Também a estabilidade metabólica dos compostos conhecidos parece necessitar de melhoria. Uma estabilidade metabólica melhorada pode indicar uma maior biodisponibilidade. Uma interação recíproca muito fraca ou inexistente com moléculas transportadoras, que participam na recepção e na eliminação de fármacos, também deve valorizá-la como uma indicação de uma biodisponibilidade melhorada e, em todo caso, como interações recíprocas menores dos fármacos. Ademais poderia ser que as interações recíprocas com as enzimas, que participam na desintegração e na eliminação de fármacos, sejam também as mais reduzidas possíveis, já que tais resultados de ensaios/testes também indicam que, no maximo, são esperadas poucas interações recíprocas de fármacos, ou absolutamente nenhuma de elas.

Os compostos conhecidos apresentam às vezes uma seletividade apenas pequena frente ao receptor opióide kappa, que é o responsável dos efeitos secundários, especialmente disforia, sedação, diurese. Também, os compostos conhecidos mostram uma muito alta afinidade com o receptor opioide μ, o qual parece estar relacionado com outros efeitos secundários, especialmente depressão respiratória, obstipação e dependência do vício às drogas.

WO 01/87838 dá a conhecer antagonistas do receptor NK 1.

J. Med. Chem. 1996, 9, 911-920; J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 2411-2417; e Tetrahedron 2006, 62, 5536-5548 dão a conhecer em cada caso, entre outros, as ciclohexil-1,4-diaminas substituídas geminadas, em que os grupos amino estão substituídos com átomos de hidrogeno.

DE 28 39 891 A1 dá a conhecer, entre outros, ao 4-

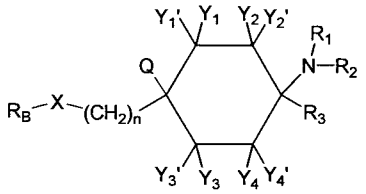
(dimetilamino)-1-metil-4-p-tolilciclohexil acetato.

A invenção tem por tarefa apresentar compostos que são apropriados para finalidades farmacêuticas e que apresentam vantagem com relação aos compostos do estado da técnica.

Esta tarefa é solucionada por meio do objetivo das reivindicações/reclamações da patente.

Foi encontrado surpreendente o fato de que se pudessem preparar derivados substituídos de ciclohexano que pudessem apresentar uma afinidade com o receptor opioide μ e com o receptor ORL 1.

A invenção se refere aos compostos da fórmula geral (1),



(1)

onde

Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4 e Y_4' sempre estão escolhidos, independentemente entre si, a partir do grupo constituído por -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, -CHO, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, -C(=O)H, -C(=O)-OH, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, -OH, $-OR_0$, -OC (=O)H, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, -SH, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$, $-NHC(=O)N(R_0)_2$; preferentemente sempre estão escolhidos, independentemente entre si, a partir do grupo constituído por -H, -F, -Cl, -CN e $-C_{1-8}$-alifato; ou Y_1 e Y_1', ou Y_2 e Y_2', ou Y_3 e Y_3', ou Y_4 e Y_4' significam conjuntamente para =O;

onde Q significa $-R_0$, $-C(=O)-R_0$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$ ou para

$-C(=NH)-R_0$;

onde R_0 significa cada vez independentemente $-C_{1-8}$-alifato, $-C_{3-12}$-cicloalifato, -arilo, -heteroarilo, $-C_{1-8}$-alifato-C_{3-12}-cicloalifato, $-C_{1-8}$-alifato-arilo, $-C_{1-8}$-alifato-heteroarilo, $-C_{3-8}$-cicloalifato-C_{1-8}-alifato, $-C_{3-8}$-cicloalifato-arilo ou $-C_{3-8}$-cicloalifato-heteroarilo;

onde R_1 e R_2 significam independentemente entre si -H o $-R_0$; o R_1 e R_2 formam conjuntamente um anel e significam $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NR_4CH_2CH_2-$ ou $-(CH_2)_{3-6}-$; com a regra de indicação que R_1 y R_2 preferentemente no figurem ambos ao mesmo tempo -H;

onde R_3 significa $-R_0$;

onde R_4 sempre significa independentemente -H, $-R_0$ o $-C(=O)R_0$;

onde n significa par um número inteiro de 0 hasta 12; preferentemente para 0;

onde X significa -O-, -S- ou $-NR_A-$; preferentemente $-NR_A-$;

onde R_A significa -H, $-R_0$, $-S(=O)_{0-2}R_0$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$ ou $-C(=O)N(R_0)_2$;

onde R_B significa -H, $-R_0$, -C(=O)H, $-C(=O)R_0$, -C(=O)OH, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}-OR_0$, $-S(=O)_{1-2}-NH_2$, $-S(=O)_{1-2}-NHR_0$ ou $-S(=O)_{1-2}-N(R_0)_2$; ou R_A e R_B formam conjuntamente um anel e significam $-(CH_2)_{2-5}-$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ ou $-CH_2CH_2NR_4CH_2CH_2-$; com a regra de indicação de que quando X significa -O- e ao mesmo tempo n significa 0, R_B não significa -H; sendo que

O "alifato" é cada vez um resto de hidrocarburo alifático ramificado ou não ramificado, saturado ou bem mono ou poliinsaturado, insubstituível ou bem mono ou polisubstituível;

"Cicloalifato" é cada vez um resto de hidrocarburo mono ou multicíclico, saturado ou bem mono ou poliinsaturado, insubstituível ou bem mono ou polisubstituível, cujo número de átomos de carbono cíclicos preferentemente se encontra na área indicada (a saber, o "C_{3-8}-" cicloalifato apresenta preferentemente 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono cíclicos); sendo que, em relação ao

"Alifato" e "cicloalifato", se entende por "mono ou polisubstituivel" a mono ou polisubstituição de um ou mais átomos de hidrogeno, p.ex.: a substituição simples, dupla, tripla ou completa, por substituintes escolhidos independentemente entre si a partir do grupo constituído por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, -CHO, =O, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, -C(=O)H, -C(=O)OH, $-C(=O)OR_0$, -

$C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, $-OH$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, $-SH$, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)-NHR_0$, $-NH-C(=O)N(R_0)_2$, $-Si(R_0)_3$, $-PO(OR_0)_2$;

O "arilo" significa cada vez independentemente para um sistema de anel carbocíclico com pelo menos um anel aromático, mas sem heteroátomos em este anel, sendo que os radicais de arilo podem estar, se fosse o caso, condensados com mais sistemas cíclicos saturados, (parcialmente) insaturados ou aromáticos e cada resto de arilo pode ser insubstituível ou bem mono o polisubstituivel, sendo que os substituintes de arilo podem ser iguais ou diferentes e estar em cada posição qualquer e possível do arilo; e cada resto de arilo pode ser insubstituível ou bem mono ou polisubstituivel, sendo que os substituintes do arilo podem ser iguais o diferentes e estar em cada posição qualquer e possível do arilo;

O "heteroarilo" significa em um resto aromático cíclico de 5, 6 ou 7 membros, que contem 1, 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos, sendo que os heteroátomos podem ser iguais ou diferentes, nitrogênio, oxigeno ou enxofre, e o heterociclo pode ser insubstituível ou polisubstituivel; sendo que no caso da substituição no heterociclo os substituintes podem ser iguais ou diferentes e estar em cada posição qualquer e possível do heterarilo; e sendo que o heterociclo também pode ser parte de um sistema bi ou policíclico; sendo que,

sobre "arilo" e "heteroarilo", se entende por "mono ou polisubstituivel" a mono o poli substituição de um o mais átomos de hidrogeno do sistema de anel por substituintes escolhidos a partir do grupo constituído por -F, -Cl, -Br, -I, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $=O$, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)-N(R_0)_2$, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, $-SH$, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NH-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$, $-NHC(=O)N(R_0)_2$, $-Si(R_0)_3$, $-PO(OR_0)_2$; sendo que átomos cíclicos de N, que estão presentes, podem se for o caso estar cada vez oxidados (óxido de N);

na forma de um estereoisómero individual ou da mistura de eles, dos compostos livres e/ou de seus sais e/ou solvatos fisiologicamente toleráveis, sendo que o 4-(dimetilamino)-1-metil-4-p-tolilciclohexil acetato e seus sais estão preferentemente livres.

Na síntese de diversos radicais, por exemplo, Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4 e Y_4', como também a síntese de radicais de seus substituintes, como p.ex.: $-OR_0$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)NHR_0$, , pode acontecer que um substituinte, p.ex.: R_0, adquira para dois os mais radicais, por exemplo $-OR_0$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)NHR_0$, diferentes significações dentro de uma substancia.

Os compostos adequados à invenção mostram uma boa ligação com o receptor ORL 1 e o receptor opióide μ.

Em una forma preferida de execução, os compostos adequados à invenção apresentam uma relação de afinidade ORL1/μ de ao menos 0,1. A relação ORL1/μ está definida como $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$. Especialmente preferida, a relação ORL1/μ é de ao menos 0,2 ou de ao menos 0,5, mais preferida é de ao menos 1,0 ou ao menos 2,0, ainda mais preferida é de ao menos 3,0 ou de ao menos 4,0, a mais preferida de todas é de ao menos 5,0 ou de ao menos de 7,5 e especialmente é de ao menos 10 ou de ao menos 15. Em uma forma de execução preferida, a relação ORL1/μ é da ordem de 0,1 até 30, preferentemente é de 0,1 até 25.

Em outra forma de execução preferida, os compostos adequados a invenção indicam uma relação de afinidade de ORL1/μ de mais de 30, no caso de mais preferida é de ao menos 50, ainda mais preferida é de ao menos 100, a mais preferida de todas é de ao menos 200 e especial é de ao menos 300.

Os compostos adequados a invenção indicam como preferido um valor K_i de no máximo 500 nM no receptor opióide μ, como mais preferido um valor de no máximo 100 nM, ainda mais preferido um valor de 50 nM, o mais preferido de todos um valor de no máximo 10 nM e especialmente um valor de no máximo 1,0 nM.

O profissional conhece os métodos para a determinação do valor

K_i no receptor opióide μ. a determinação resulta preferida conforme a como é descrita com os exemplos no contexto.

Os compostos adequados a invenção indicam como preferido um valor K_i de no máximo 500 nM no receptor ORL1, como mais preferido um valor de no máximo 100 nM, ainda mais preferido um valor de 50 nM, o mais preferido de todos um valor de no máximo 10 nM e especialmente um valor de no máximo 1,0 nM.

O profissional conhece os métodos para a determinação do valor K_i no receptor ORL 1. A determinação resulta preferida conforme a como é descrita com os exemplos no contexto.

Surpreendentemente se viu que os compostos com afinidade com o receptor ORL1 e o receptor opióide μ, nos quais a relação definida por $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$ entre ORL1 e μ encontra se na faixa de 0,1 até 30, preferentemente de 0,1 até 25, apresentam um perfil farmacológico que, comparado com os demais ligantes do receptor opióide, apresenta evidentes vantagens:

1.- Os compostos de acordo a invenção apresentam uma eficácia em modelos de dor agudo que às vezes é comparável com os opioides usuais do passo 3. Mas ao mesmo tempo se destacam por uma tolerância mais conhecida em comparação com os clássicos opióides μ.

2.- Ao contrário do que os opiódes do passo 3, os compostos de acordo com a invenção apresentam uma eficácia significativamente superior nos modelos de dores mono e polineuropáticos, o que pode ser atribuído a um sinergismo de componentes ORL1 e opióide μ.

3.- Ao contrário dos opioides usuais do passo 3, os compostos de acordo com a invenção apresentam em animais neuropáticos uma separação ampla, completa no caso preferido, entre a ação anti-alodínica ou bem antihiperalgésica e o efeito antinociceptivo.

4.- Ao contrário dos opioides usuais do passo 3, os compostos de acordo com a invenção apresentam em modelos animais para a dor inflamatória crónica (entre outros, hiperalgésia induzida por carragenina ou hiperalgésia induzida por CFA, dor inflamatória visceral) uma acentuada inten-

sificação da ação ante a dor aguda.

5.- Ao contrário dos opioides usuais do passo 3, nos compostos de acordo a invenção os efeitos secundários típicos de opiòides μ (entre outros, depressão respiratória, hiperalgesía induzida por opioides, dependência física/privação, dependência psíquica/adição) são notoriamente reduzidos no âmbito terapeuticamente ativo da dose, ou bem de preferência não podem ser observados.

Devido a, por una parte, dos reduzidos efeitos secundários dos opioides μ e, por outra parte, devido à maior eficácia nos casos de dor crónica, de preferência a dor neuropática, acontece que os agonistas mistos ORL1/μ - se destacam, portanto por distancias de seguridade notoriamente aumentado em comparação com opióides μ puros. Isso leva a uma "janela terapêutica", notoriamente aumentada, no tratamento de estados dolorosos, de preferência as dores crônicas, ainda mais preferidas às dores neuropáticas.

Preferidos são Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4 e Y_4' sempre escolhidos, independentemente entre si, a partir do grupo constituído por -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NH_2$, -NH-C_{1-6}-alifato, -NH-C_{3-8}-cicloalifato, -NH-C_{1-6}-alifato-OH, -N(C_{1-6}- alifato)$_2$, -N(C_{3-8}-cicloalifato)$_2$, -N(C_{1-6}-alifato-OH)$_2$, $-NO_2$, -NH-C_{1-6} alifato- -C_{3-8}-cicloalifato, -NH-C_{1-6}- alifato -arilo, -NH-C_{1-6}-alifato-heteroarilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -SH, -S-C_{1-6}- alifato, -S-C_{3-8}-cicloalifato, -S-C_{1-6}-alifato-C_{3-8}-cicloalifato, -S-C_{1-6}- alifato-arilo, -S-C_{1-6}- alifato-heteroarilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -OH, -O-C_{1-6}-alifato, -O-C_{3-8}-cicloalifato, -O-C_{1-6}- alifato-OH, -O-C_{1-6}- alifato-C_{3-8}-cicloalifato, -O-C_{1-6}-alifato-arilo, -O-C_{1-6}-alifato-heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-C(=O)C_{1-6}-alifato, -O-C(=O)C_{3-8}-cicloalifato, -O-C(=O)C_{1-6}-alifato-OH, -O-C(=O)C_{1-6}-alifato-C_{3-8}-cicloalifato, -O-C(=O)C_{1-6}-alifato-arilo, -O-C(=O)C_{1-6}-alifato-heteroarilo, -O-C(=O) arilo, -O-C(=O) heteroarilo, C_{1-6}-alifato, -C_{3-8}-cicloalifato, -C_{1-6}-alifato-C_{3-8}-cicloalifato, -C_{1-6}-alifato-arilo, -C_{1-6}-alifato-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -C(=O)C_{1-6}-alifato, -C(=O)C_{3-8}-cicloalifato, -C(=O)C_{1-6}-alifato-C_{3-8}-cicloalifato, -C(=O)C_{1-6}-alifato-arilo, -C(=O)C_{1-6}-alifato-heteroarilo, -C(=O)arilo, -C(=O) heteroarilo, -CO_2H, -CO_2-C_{1-6}-alifato, -CO_2-C_{3-8}-cicloalifato, -CO_2-C_{1-6}-alifato-C_{3-8}-

cicloalifato, $-CO_2-C_{1-6}$-alifato-arilo, $-CO_2-C_{1-6}$-alifato-heteroarilo, $-CO_2$-arilo, $-CO_2$-heteroarilo; ou Y_1 e Y_1', o Y_2 e Y_2', o Y_3 e Y_3', ou Y_4 e Y_4' figuram conjuntamente para =O. Preferidos são Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4 e Y_4' cada vez escolhidos independentemente entre si a partir do grupo constituído por -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NH_2$ e -OH.

Em uma forma preferida de execução, um dos radicais Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4 e Y_4' são desiguais a -H e os demais radicais significam -H.

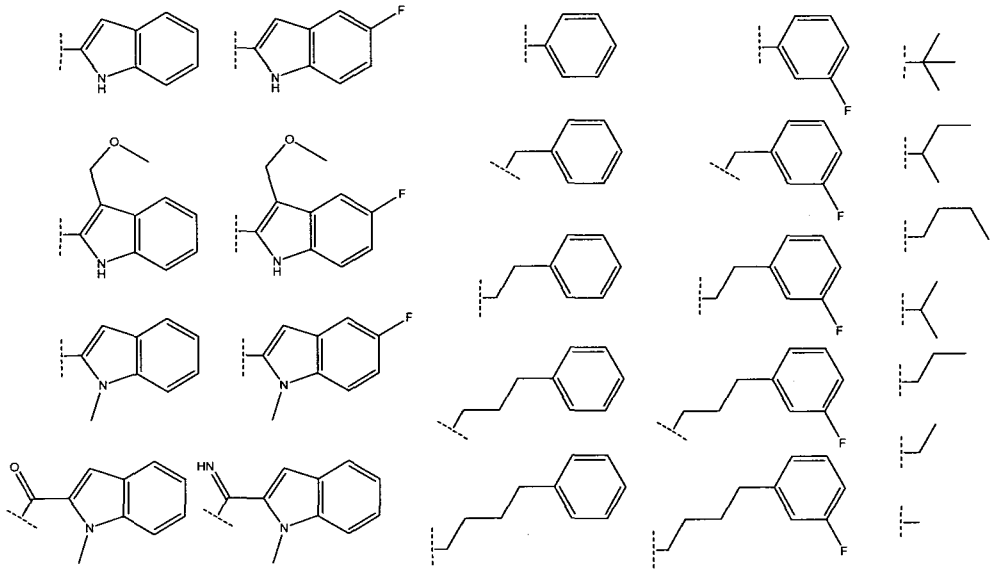
Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4 e Y_4' significam cada vez mais preferidos para -H.

Q figura preferido para $-R_0$, $-C(=O)R_0$ o $-C(=NH)R_0$. Q figura especialmente para $-C_{1-8}$-alifato, -arilo, -heteroarilo, $-C_{1-8}$-alifato-arilo, $-C_{1-8}$-alifato-heteroarilo, $-C(=O)-C_{1-8}$-alifato, -C(=O)-arilo, -C(=O)-heteroarilo, $-C(=O)-C_{1-8}$-alifato-arilo, $-C(=O)-C_{1-8}$-alifato-heteroarilo, $-C(=NH)-C_{1-8}$-alifato, -C(=NH)-arilo, -C(=NH)-heteroarilo, $-C(=NH)-C_{1-8}$-arilo, ou $-C(=NH)-C_{1-8}$-alifato-heteroarilo.

Particularmente preferido figura Q para $-C_{1-8}$-alifato, -arilo, -heteroarilo, $-C_{1-8}$-alifato-arilo, -C(=O)-heteroarilo ou -C(=NH)-heteroarilo.

Neste caso, -arilo e -heteroarilo podem estar cada vez insubstituídos ou bem mono ou polisubstituidos, preferentemente com substituintes escolhidos independentemente entre si a partir do grupo constituído por $-C_{1-8}$-alifato, -OH, $-OC_{1-8}$-alifato, $-C_{1-8}$-alifato-O-C_{1-8}-alifato (p.ex: $-CH_2-O-CH_3$), $-CF_3$, -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, -CN, -heteroarilo, $-C_{1-8}$-alifato-arilo e $-C_{1-8}$-alifato heteroarilo.

Em uma forma preferida de execução, Q está escolhido a partir do grupo constituído por $-C_{1-8}$-alquilo, -fenilo, -benzilo, -pirrolilo, -furilo, -tienilo, pirridilo, -indolilo, -benzofurilo e -benzotienilo, sendo que estes podem ser cada vez insubstituidos ou bem mono ou polisubstituidos, preferentemente com substituintes escolhidos independentemente entre si a partir do grupo constituído por $-C_{1-8}$-alifato, -OH, $-OC_{1-8}$-alifato, $-C_{1-8}$-alifato-O-C_{1-8}-alifato, $-CF_3$, -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, -CN, -heteroarilo, $-C_{1-8}$-alifato-arilo e $-C_{1-8}$-alifato-heteroarilo (p.ex.: -etilo-4-piridilo). Especialmente preferido é Q, escolhido a partir do grupo constituído por:



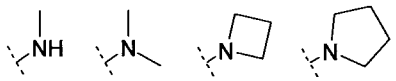
R_0 figura preferido em cada caso independente para -C_{1-8}-alifato, -C_{3-12}-cicloalifato, -arilo, -heteroarilo, -C_{1-8}-alifato-C_{3-12}-cicloalifato, -C_{1-8}-alifato-arilo o -C_{1-8}-alifato-heteroarilo. Sendo que -C_{1-8}-alifato-C_{3-12}-cicloalifato, -C_{1-8}-alifato-arilo ou -C_{1-8}-alifato-heteroarilo significam que os radicais -C_{3-12}-cicloalifato, -arilo ou -heteroarilo estão ligados em cada caso através de uma ponte de duas ligações -C_{1-8}-alifato-. Exemplos preferidos para -C_{1-8}-alifato-arilo são -CH_2-C_6H_5, -CH_2CH_2-C_6H_5, e -CH=CH-C_6H_5.

R_1 e R_2 são preferenciais, independentes entre si para -H; -C_{1-6}-alifato; -C_{3-8} cicloalifato, -C_{1-6}-alifat-arilo, -C_{1-6}-alifato-C_{3-8}-cicloalifato ou -C_{1-6}-alifato-heteroarilo; ou os radicais R_1 e R_2 Forman juntos um anel e são independentes entre si para -H;

-C_{1-5}-alifato; ou os radicais R_1 e R_2 formam junto um anel se significam -$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2NR_4$-CH_2CH_2- ou -$(CH_2)_{3-6}$-, sendo que R_4 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2NR_4CH_2CH_2$- ou -$(CH_2)_{3-6}$-, com a indicação normativa que R_1 e R_2 preferentemente não figuram ambos ao mesmo tempo para -H. No caso mais preferido, R_1 e R_2 figuram preferidos e significa -H ou -C_{1-5}-alifato, com a indicação normativa de que R_1 e R_2 preferentemente não figuram ao mesmo tempo para -H. Especialmente preferidos são os compostos nos quais R_1 e R_2 figuram independentemente entre si para -CH_3 ou -H, sendo que R_1 e R_2 não significam ao mesmo tempo -H; ou R_1 e R_2 formam um anel e significam -$(CH_2)_{3-4}$-. Muito especialmente preferidos são os compostos em que figuram R_1 e R_2 para -CH_3 ou em que R_1 figura para -

H e R_2 para-CH_3.

Especialmente preferidos, R_1 e R_2 formam juntos com o átomo de nitrogênio, que estão ligados, um dos seguintes grupos funcionais:



R_3 figura preferido -C_{1-8}-alifato, -C_{3-8}-cicloalifato, -arilo, -heteroarilo; ou cada vez para um-arilo, -heteroarilo ou -C_{3-8}-cicloalifato, ligado através de um grupo -C_{1-3}-alifato.

R_3 figura especialmente preferido para -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -heptilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -fenilo, -benzilo, -naftilo, -antracenilo, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -furilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -pirridilo, -pirimidilo ou -pirazinilo, cada vez insubstituido ou bem mono ou polisubstituido; -C_{5-6}-cicloalifato, -fenilo, -naftilo, -antracenilo, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -piridil, -furilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirolil, -pirimidil, -triazolilo ou -pirazinilo, cada vez insubstituido ou bem mono ou polisubstituido, ligado através de um grupo -C_{1-3}-alifato saturado e não ramificado.

R_3 figura mais preferido para -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo -fenilo, -furilo, -tiofenilo, -naftilo, -benzilo, -benzofuranilo, -naftilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -benzodioxolanilo, -pridilo, -pirimidilo, -pirazinilo, -triazolilo ou -benzotiofenilo, cada vez insubstituido ou bem mono ou polisubstituido; -fenilo, -furilo ou –tiofenilo cada vez insubstituido ou bem mono ou polisubstituido, ligado através de um grupo -C_{1-3}-alifato saturado e não ramificado.

R_3 figura ainda mais preferido para -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -fenetilo, -tiofenilo, -pirridilo, -triazolilo, -benzotiofenilo ou -benzilo, cada vez substituido ou insubstituido, particularmente preferido para -propilo, -3-metoxipropilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -3-metilfenilo, -3-fluorfenilo, -benzo[1,3]-dioxolilo, -tienilo, -benzotiofenilo, -4-clorobenzilo, -benzilo, -3-clorbenzilo, -4-metilbenzilo, -2-clorbenzilo, -4-fluorbenzilo, -3-metilbenzilo, -2-metilbenzilo, -3-fluorbenzilo, -2-fluorbenzilo, -1-metilo-1,2,4-

triazolilo ou -fenetilo.

R_3 figura muito especialmente preferido para -butilo, -etilo, -3-metoxipropilo, -benzotiofenilo, -fenilo, -3-metilfenilo, -3-fluorfenilo, -benzo[1,3]-dioxolilo, -benzilo, -1-metilo-1,2,4-triazolilo, -tienilo ou -fenetilo.

R_3 figura como o mais preferido de todos para -fenilo, -benzilo ou -fenetilo, cada vez insubstituido ou bem mono ou polisubstituido no anel; -C_{1-5}-alifato, -C_{4-6}-cicloalifato, -pirridilo, -tienilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1, 2, 4 triazolilo ou -benzimidazolilo, insubstituido ou bem mono ou polisubstituido.

R_3 figura especialmente preferido para -fenilo, -benzilo, -fenetilo, -tienilo, -pirridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4 triazolilo, -benzimidazolilo ou -benzilo, insubstituido ou bem mono ou polisubstituido com -F, -Cl, -Br, -CN, -CH_3, -C_2H_5, -NH_2, -NO_2, -SH, -CF_3, -OH, -OCH_3, -OC_2H_5 ou -$N(CH_3)_2$; -etilo, -n-propilo, -2-propilo, -alilo, -n-butil9o, -iso-butilo, -sec.-butilo, -tert.-butilo, -n-pentilo, -iso-pentilo, -neo-pentilo, -n-hexilo, -ciclopentilo ou -ciclohexilo, cada vez insubstituido ou bem mono ou polisubstituido com -OH, -OCH_3 o -OC_2H_5, sendo que -tienilo, -pirridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4 triazolilo e -benzimidazolilo estão preferentemente insubstituidos.

R_3 figura especialmente preferido para -fenilo, insubstituido ou monosubstituido com -F, -Cl, -CN, -CH_3; -tienilo; -etilo, -n-propilo ou -n-butilo, insubstituido ou bem mono ou polisubstituido com -OCH_3, -OH o -OC_2H_5, particularmente com -OCH_3.

R_4 figura preferido para -H, -C_{1-5}-alifato, -C_{3-8}-cicloalifat, -arilo, -heteroarilo, -C_{1-6}-alifato-arilo, -C_{1-6}-alifato-C_{3-8}-cicloalifato, -C_{1-6}-alifato-heteroarilo, -C(=O)arilo, -C(=O)heteroarilo, ou -$C(=O)C_{1-6}$-alifato, mais preferido para -H ou -C_{1-5}-alifato.

n figura preferido para um número inteiro de 0 até 6, mais preferido para 0, 1, 2 ó 3, mais preferido ainda para 0 ó 1, particularmente preferido é n = 0.

R_B figura preferido para -H, -C_{1-6}-alifato -C_{3-8}-cicloalifato, -C_{1-6}-alifato-C_{3-8}-cicloalifato, -C_{1-6}-alifato-arilo, -C_{1-6}-alifato-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -C(=O)H, -$C(=O)C_{1-6}$-alifato, -$C(=O)C_{3-8}$-cicloalifato, -$C(=O)C_{1-6}$-

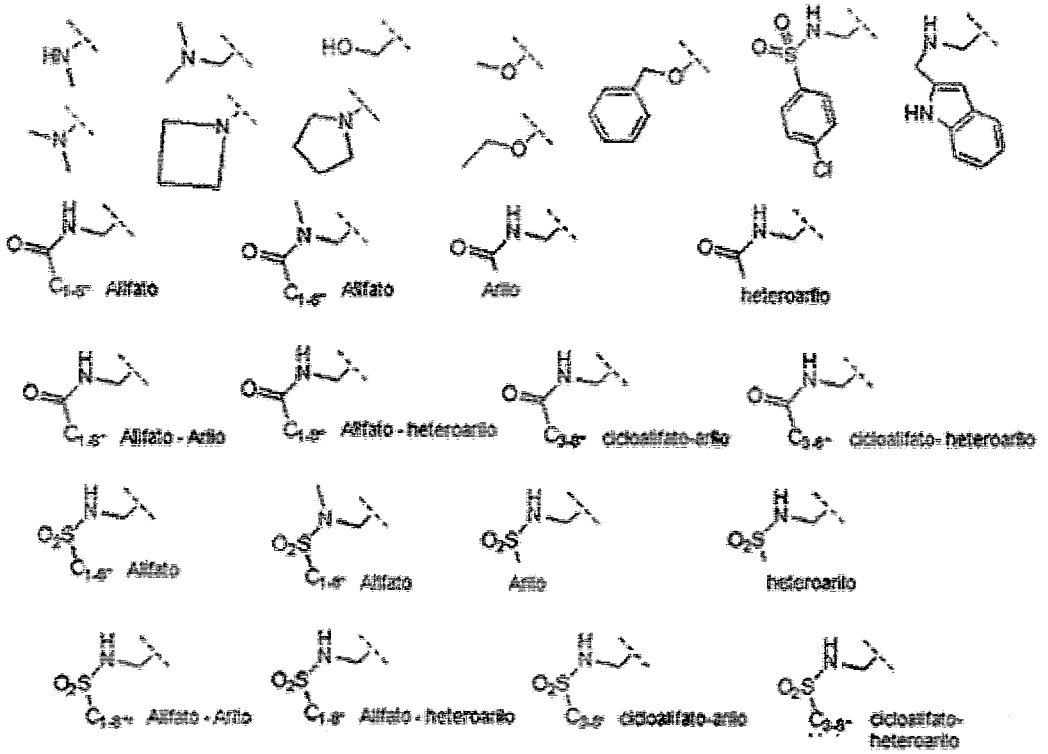
alifato-C_{3-8}-cicloalifato, -C(=O)C_{1-6}-alifato-aril, -C(=O)C_{1-6}-alifato-heteroarilo, -C(=O)-C_{3-8}-cicloalifato-arilo, -C(=O)-C_{3-8}-cicloalifato-heteroarilo, -C(=O)arilo, -C(=O) heteroarilo, -C(=O)OH, -CO_2-C_{1-6}-alifato, -CO_2-C_{3-8}-cicloalifato, -CO_2-C_{1-6}-alifato-C_{3-8}-cicloalifato, -CO_2-C_{1-6}-alifato-arilo, -CO_2-C_{1-6}-alifato- heteroarilo, -CO_2-arilo, -CO_2-heteroarilo, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHC_{1-6}-alifato, -C(=O)NHC_{3-8}-cicloalifato, C(=O)NHC_{1-6}-alifato-C_{3-8}-cicloalifato, -C(=O)NHC_{1-6}-alifato-arilo, -C(=O)NHC_{1-6}-alifato-heteroarilo, -C(=O)NH-arilo, -C(=O)NH heteroarilo, -C(=O)N(C_{1-6}-alifato)$_2$, -C(=O)N(C_{3-8}-cicloalifato)$_2$, -C(=O)N(C_{1-6}-alifato-C_{3-8}-cicloalifato)$_2$, -C(=O)N(C_{1-6}-alifato-arilo)$_2$, -C(=O)N(C_{1-6}-alifato-heteroarilo)$_2$, -C(=O)N(arilo)$_2$, -C(=O)N(heteroarilo)$_2$, -S(=O)$_{1-2}$-C_{1-6}-alifato, -S(=O)$_{1-2}$-C_{3-8}-cicloaliphat, -S(=O)$_{1-2}$-C_{1-6}-alifato-C_{3-8}-cicloalifato, -S(=O)$_{1-2}$-C_{1-6}-alifato-arilo, -S(=O)$_{1-2}$-C_{1-6}-alifato-heteroarilo, -S(=O)$_{1-2}$-C_{3-8}-cicloalifato-arilo, -S(=O)$_{1-2}$-C_{3-8} - cicloalifato-heteroarilo, -S(=O)$_{1-2}$-arilo, -S(=O)$_{1-2}$-heteroarilo, -S(=O)$_{1-2}$-OC_{1-6}-alifato, -S(=O)$_{1-2}$-OC_{3-8}-cicloalifato, -S(=O)$_{1-2}$-OC_{1-6}-alifato-C_{3-8}-cicloalifato, -S(=O)$_{1-2}$-OC_{1-6}-alifato-arilo, -S(=O)$_{1-2}$-OC_{1-6}-alifato-heteroarilo, -S(=O)$_{1-2}$-O-arilo, -S(=O)$_{1-2}$-O-heteroarilo, -S(=O)$_{1-2}$-NH_2, -S(=O)$_{1-2}$-NHC_{1-6}-alifato, -S(=O)$_{1-2}$-NHC_{3-8}-cicloalifato, -S(=O)$_{1-2}$-NHC_{1-6}-alifato-C_{3-8}-cicloalifato, -S(=O)$_{1-2}$-NHC_{1-6}-alifato-arilo, -S(=O)$_{1-2}$-NHC_{1-6}-alifato-heteroarilo, -S(=O)$_{1-2}$-NH-arilo, -S(=O)$_{1-2}$-NH-heteroarilo, -S(=O)$_{1-2}$-N(C_{1-6}-alifato)$_2$, -S(=O)$_{1-2}$-N(C_{3-8}-cicloalifato)$_2$, -S(=O)$_{1-2}$-N(C_{1-6}-alifato-C_{3-8}-cicloalifato)$_2$, -S(=O)$_{1-2}$-N(C_{1-6}-alifato-arilo)$_2$, -S(=O)$_{1-2}$-N(C_{1-6}-alifato- heteroarilo)$_2$, -S(=O)$_{1-2}$-N(arilo)$_2$ ou -S(=O)$_{1-2}$-N(heteroarilo)$_2$.

R_B figura especialmente preferido para -H, -C_{1-8}-alifato, -C_{1-8}-alifato-arilo, -C_{1-8}-alifato-heteroarilo, -C(=O)-C_{1-8}-alifato, -C(=O)-C_{1-8}-alifato-arilo, -C(=O)-C_{1-8}-alifato-heteroarilo, -C(=O)-C_{3-8}-cicloalifato-arilo, -C(=O)-C_{3-8}-cicloalifato-heteroarilo, -C(=O)NH-C_{1-8}-alifato, -S(=O)$_{1-2}$-C_{1-8}alifato, -S(=O)$_{1-2}$-arilo, -S(=O)$_{1-2}$-heteroarilo, -S(=O)$_{1-2}$-C_{1-8}-alifato-arilo, -S(=O)$_{1-2}$-C_{1-8}-alifato-heteroarilo, -S(=O)$_{1-2}$-C_{3-8}-cicloalifato-arilo ou -S(=O)$_{1-2}$-C_{3-8}-cicloalifato- heteroarilo.

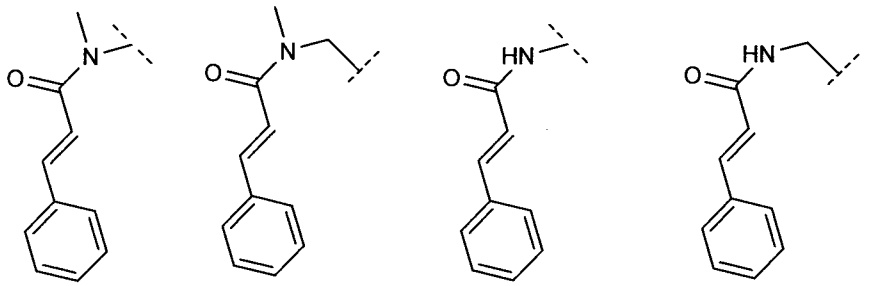
X figura preferido para -O- ou -NR_A-, especialmente preferido para -NR_A-.

Se X figura para -O-, então R_B não figura preferido para -H. Si R_B figura para -H, então n está preferido 1, 2, 3 ou 4. Se X figura para -O-, então n figura preferido para 0 ou 1 e R_B figura preferido para-C_{1-8}-alifato ou -C_{1-8}-alifato-arilo.

Se X figura para -NR_A-, então R_A figura para -H, -R_0, -$S(=O)_{0-2}R_0$, -$C(=O)R_0$, -$C(=O)OR_0$, -$C(=O)NH_2$, -$C(=O)NHR_0$ ou -$C(=O)N(R_0)_2$; preferido para -H o -R_0 (principalmente -C_{1-8}-alifato); especialmente preferido para -H ou -CH_3; ou R_A forma conjuntamente com R_B um anel e figura para -$(CH_2)_{3-4}$-. O grupo "R_B-X-$(CH_2)_n$-" figura preferido para



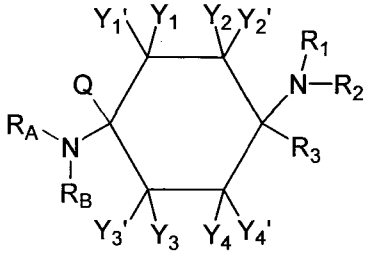
A continuação é mostrada nas figuras de representantes preferidos do grupo -$(CH_2)_n$-NH-C(=O)-C_{1-8}-alifato-arilo:



R_A = R_B está em uma forma preferida de execução dos compos-

tos de acordo com a invenção. Em outra forma preferida de execução dos compostos de acordo com a invenção está $R_A \neq R_B$.

Em uma forma especialmente preferida de execução dos compostos de acordo com a invenção estão n = 0 e X figura para $-NR_A-$. São então uma 1,4 diamina geminalmente dis-substituida, da fórmula geral (1.1),



(1.1)

sendo que ao menos um de ambos os grupos amino, preferentemente ambos os grupos amino, não podem estar, substituídos ao mesmo tempo com dois radicais de hidrogeno.

Para a finalidade da descrição são subdivididos os radicais hidrocarbônicos, por uma parte, em radicais hidrocarbonetos alifáticos e radicais hidrocarbonetos aromáticos, por outra parte.

Os radicais hidrocarbonetos alifáticos são subdivididos, a sua vez, em radicais hidrocarbonetos alifáticos não cíclicos (= "alifato"), por uma parte, e radicais hidrocarbonetos alifáticos cíclicos, ou seja, radicais hidrocarbonetos alicíclicos (= "cicloalifato"), por outra parte. Os cicloalifatos podem ser mono ou multicíclicos. Os radicais hidrocarbonetos alicíclicos ("cicloalifato") compreendem tanto aos carbociclos alifáticos puros, como também aos heterociclos alifáticos, ou seja, que na medida em que não este expressamente especificado– "cicloalifato" compreende carbociclos alifáticos puros (p.ex.: ciclohexilo), heterociclos alifáticos puros (p ex.: piperidil ou piperazilo), como também sistemas não aromáticos, multicíclicos e dado o caso sistemas mistos (p.ex.: decalinil, decahidroquinolinil).

Os hidrocarbonetos aromáticos subdividem se a sua vez em hidrocarbonetos aromáticos carbocíclicos (= "arilo"), por uma parte, e por outra parte, hidrocarbonetos aromáticos heterocíclicos (= "heteroarilo").

A atribuição de sistemas multicíclicos, ao menos parcialmente aromáticos, depende preferentemente de se tem pelo menos um anel aromático do sistema multicíclico que presente pelo menos um heteroátomo

(habitualmente de N, O ou S) no anel. Tem-se ao menos um heteroátomo assim que este presente no anel trata se preferentemente de um "heteroarilo" (mesmo se, dado o caso, ha presente outro anel carbocíclico aromático ou não aromático, com ou sem heteroátomo, como ciclo adicionalmente existente do sistema multicíclico); se em nenhum dos possivelmente numerosos anéis aromáticos do sistema multicíclico ha semelhante hetero átomo, trata se preferentemente de um "aril" (mesmo (se for o caso que em um ciclo não aromático, adicionalmente existente, do sistema multicíclico tinha um hetero-átomo do anel).

Dentro dos substituintes cíclicos rege, preferentemente, a seguinte prioridade na coordenação: heteroarilo > arilo > cicloalifato.

Para a finalidade da descrição não é feita uma diferença conceptual entre radicais hidrocarbonetos mono e plurivalentes, p.ex.: não se distingue conceitualmente entre radicais carbonetos bivalentes, ou seja, o "C_{1-3}-alifato" compreende segundo seja o sentido do contexto, p-. ex.: tanto o -C_{1-3}-alquilo, o -C_{1-3}-alquenilo e o -C_{1-3}-alquinilo, como também p.ex.: o -C_{1-3}-alquileno-, o -C_{1-3}-alquenileno- e o -C_{1-3}-alquinileno- .

Preferido é o alifato, em cada caso um radical carboneto ramificado ou não ramificado, saturado ou bem mono o poli insaturado, insubstituido ou bem mono ou polisubstituido. Na medida em que o alifato esteja mono ou polisubstituido, os substituintes estão escolhidos, independentes entre si, a partir do grupo constituído por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2, -CHO, =O, -R_0, -C(=O)R_0, -C(=O)-OH, -C(=O)OR_0, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHR_0, -C(=O)$N(R_0)_2$, -OH, -OR_0, -OC(=O)H, -OC(=O)R_0, -OC(=O)OR_0, -OC(=O)-NHR_0, -OC(=O)$N(R_0)_2$, -SH, -SR_0, -SO_3H, -$S(=O)_{1-2}$-R_0, -$S(=O)_{1-2}NH_2$, -NH_2, -NHR_0, -$N(R_0)_2$, -$N^+(R_0)_3$, -$N^+(R_0)_2O^-$, -NHC(=O)R_0, -NHC(=O)OR_0, -NHC(=O)NH_2, -NHC(=O)NHR_0, -NH-C(=O)$N(R_0)_2$, -$Si(R_0)_3$, -$PO(OR_0)_2$. Então "alifato" inclui radicais carbonetos saturados ou insaturados, que podem ser ramificados ou cadeias retas, ou seja, alcanilas, alquenilos e alquinilos. Os alquenilos apresentam ao menos uma ligação dupla C=C- e os alquinilos ao menos uma ligação triple C≡C. Alifatos monovalentes, insubstituidos e preferidos compreendem -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$, -$CH(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$, -

$CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH_2-CH_2CH_3$ y $-CH_2CH_2-CH_2CH_2CH_2CH_3$; mas também $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$ e $-CH=CHCH=CH_2$. Alifatos bivalentes, insubstituidos e preferidos compreendem $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH-(CH_2CH_3)CH_2-$e $-CH_2CH_2-CH_2CH_2-$; mas também $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH_2C\equiv C-$ e $-C\equiv C-CH_2-$. Alifatos monovalentes, substituídos e preferidos compreendem $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHOHCH_3$, $-CH_2OCH_3$ e $CH_2CH_2OCH_3$. Alifatos bivalentes, substituídos e preferidos compreendem $-CF_2-$, $-CF_2CF_2-$, $-CH_2CHOH-$, $-CHOHCH_2-$ e $-CH_2CHOHCH_2-$. Especialmente preferidos são metilo, etilo, n-propilo e n-butilo Preferido é o cicloalifato, em cada caso um radical carboneto mono ou multicíclico, alifático (ou seja, não aromático), insubstituido ou bem mono ou polisubstituido, saturado ou bem mono e poliinsaturado. O número dos átomos de carbono cíclico encontra se preferentemente na área indicada (ou seja, que um "C_{3-8}-"cicloalifato apresenta preferentemente 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono cíclicos). Para a finalidade da descrição é preferido o "C_{3-8}-cicloalifato", um hidrocarboneto cíclico com 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono cíclico, saturado ou insaturado, mas não aromático, onde dado o caso um ou dois átomos de carbono estão substituídos, independentemente entre si por um heteroátomo S, N ou O. Na medida em que o cicloalquilo esteja mono ou polisubstituido, os substituintes são escolhidos, independentes entre si, a partir do grupo constituído por -F, -Cl, -Br, -I, $-CN$, $-NO_2$, -CHO, =O, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, -C(=O)OH, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, -OH, $-OR_0$, -OC(=O)H, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)-N(R_0)_2$, -SH, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$, $-NH-C(=O)N(R_0)_2$, $-Si(R_0)_3$, $-PO(OR_0)_2$. O C_{3-8}-cicloalifato é escolhido vantajosamente a partir do grupo constituído por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo e cicloоctenilo, mas também tetrahidropiranilo, dioxanilo, dioxolanilo, mor-

folinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolinenil e pirrolidinil.

Em conexão com "alifato" ou bem "cicloalifato" e no referente a "mono ou polisubstituido" entende se preferentemente a mono ou polisubstituição, p.ex.: a substituição simples, dupla, tripla ou quádrupla de um ou mais átomos de hidrogeno por -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OC_{1-6}-alquilo, -$OC(=O)C_{1-6}$-alquilo, -SH, -NH_2, -NHC_{1-6}-alquilo, -$N(C_{1-6}$-alquilo$)_2$, -$C(=O)OC_{1-6}$-alquilo o -C(=O)OH. Preferidos são os compostos, em que "alifato substituído" ou "cicloalifato substituído" significam alifato ou cicloalifato substituídos com -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH_3, -C_2H_5, -NH_2, -NO_2, -SH, -CF_3, -OH, -OCH_3, -OC_2H_5 ou -$N(CH_3)_2$. Substituintes especialmente preferidos são -F, -Cl, -OH, -SH, -NH_2 e -C(=O)OH.

Por resíduos polisubstituidos tem que entender aqueles restos/radicais que estão substituídos reiteradamente, já seja em átomos diferentes ou em átomos iguais, p.ex. duas ou três vezes. O modo de exemplo, os substituídos três vezes no mesmo átomo de C, como no e caso de -CF_3 ou de -CH_2CF_3, ou em diferentes lugares, como no caso de -CH(OH)-CH=CH-$CHCl_2$. A polisubstituição pode ser realizada com o mesmo substituinte ou com substituintes diferentes. Se for necessário, um substituinte também pode ser substituido a sua vez; é assim que o –O-alifato pode também envolver -OCH_2CH_2O-CH_2CH_2-OH. É preferido quando o alifato ou cicloalifato estão substituidos com -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH_3, -C_2H_5, -NH_2, -NO_2, -SH, -CF_3, -OH, -OCH_3, -OC_2H_5 ou -$N(CH_3)_2$. Muito especialmente é preferido quando o alifato ou cicloalifato estão substituidos com -OH, -OCH_3 ou -OC_2H_5.

O arilo figura preferido cada vez independentemente para um sistema de anel carbocíclico com ao menos um anel aromático, mas sem heteroátomos neste anel, sendo que os radicais de arilo podem, dado o caso, estar condensados con otros sistemas de aneis saturados, (parcialmente) insaturados ou aromáticos e que cada radical arilo pode existir insubstituido ou bem mono ou polisubstituido, sendo que os substituintes de arilo podem ser iguais ou diferentes e estar em qualquer posição desejada e possivel do arilo. Arilos preferidos são fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, fluo-

rantenilo, fluorenilo, indanilo e tetralinilo. Especialmente preferidos são fenilo e naftilo. Na medida en que o arilo esteja mono ou polisubstituido, os substituintes de arilo poderão ser iguais ou diferentes e estar em qualquer posição desejada e possivel do arilo, e são escolhidos independentemente entre si a partir do grupo constituido por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, -CHO, =O, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, -C(=O)OH, $-C(ilo=O)OR_0$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, -OH, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, -OC(=O)H, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)-NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, -SH, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, -NHC.(=O)NH_2, $-NHC(=O)NHR_0$, $-NH-C(=O)N(R_0)_2$, $-Si(R_0)_3$, $-PO(OR_0)_2$. Arilos substituidos preferidos são 2- flúor-fenilo, 3- flúor-fenilo, 4- flúor-fenilo, 2,3-diflúor-fenilo, 2,4- diflúor-fenilo, 3,4- diflúor-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3- cloro-fenilo, 4- cloro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4- cloro-fenilo, 3,4- cloro-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3- metoxi-fenilo, 4- metoxi-fenilo, 2,3-, 2,4- metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3- metil-fenilo, 4- metil-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4- dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo.

O heteroarilo figura preferido para um radical aromático cíclico de 5, 6 ou 7 membros, que contem 1, 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos, sendo que os heteroátomos são iguais ou diferentes a nitrógeno, oxígeno ou azufre, e que o heterociclo possa ser insubstituido ou bem mono ou polisubstituido, sendo que no caso da substituição no heterociclo os substituintes podem ser também parte de um sistema bi ou policíclico. Preferido é o "heteroarilo" escolhido a partir de pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzooxasolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo u oxadiazolilo, sendo que a ligação pode resultar através de cada membro de um anel qualquer e possível do radical de heteroarilo. Na medida em que o heteroarilo deixa mono ou polisubstituido, os substituintes de heteroarilo podem ser iguais ou diferentes e estar em cada posição qualquer e possivel do heteroa-

rilo e estão escolhidos, independentemente entre si, a partir do grupo constituido por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, -CHO, =O, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, -C(=O)OH, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, -OH, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, -OC(=O)H, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)-N(R_0)_2$, -SH, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NH-C(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$, $-NH-C(=O)N(R_0)_2$, $-Si(R_0)_3$, $-PO(OR_0)_2$.

No referente a "arilo" ou "heteroarilo" se entende por "mono ou polisubstituido" a mono ou polisubstitución, p.ex.: a mono, bi, tri, hepta ou pentasubstituição de um ou mais átomos de hidrógeno do sistema do anel.

Especialmente preferidos são os substituintes do arilo e heteroarilo cada vez escolhidos, independentemente entre si, a partir de -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CHO, $-CO_2H$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, -SH, $-SR_0$, -OH, $-OR_0$, $-C(=O)R_0$, $-CO_2R_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, $-S(=O)_{1-2}R_0$, $-S(=O)_2NH_2$, $-SO_3H$, =O ou $-R_0$. Substituintes preferidos são -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-OC_{1-6}$-alquilo, -O-C(=O)-C_{1-6}-alquilo, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$-alquilo, $-N(C_{1-6}$-alquilo$)_2$, $-C(=O)OC_{1-6}$-alquilo ou -C(=O)OH. Preferidos são os compostos em que "arilo substituido" ou "heteroarilo substituido" significm arilo ou heteroarilo substituidos com -F, - Cl, -Br, -I, -CN, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-NH_2$, $-NO_2$, -SH, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ ou $-N(CH_3)_2$. Sustituintes especialmente preferidos são -F, -Cl, -OH, -SH, $-NH_2$ e -C(=O)OH.

Os compostos de acordo a invenção podem existir na forma de um estereoisômero individual ou uma mistura deles, de compostos livres e/ou de seus sais e/ou solvatos fisiológicamente toleráveis

Os compostos de acordo a invenção podem, segundo seja a amostra de substituição, ser quirais o aquirais.

Nos compostos de acordo a invenção podem ser, segundo seja a substituição e no referente ao anel de ciclohexano, uma questão de isómeros nos que a amostra de substituição em posição1,4 (posição1: $>C(NR_1R)R_3$; posição 4: $>CQ((CH_2)_nXR_B)$ também poderá ser designada como sem/anti. "Isómeros sem/anti" são um subgrupo dos estereoisômeros (isômeros de configuração).

Em uma forma preferida de execução, o excesso de diaestereoisômeros do isómero-sem é ao menos 50 %de (*), mais preferido é de ao menos 75%de, ainda mais preferido e de ao menos 90%de, mais preferido de todos é de ao menos 95%de e especialmente é de ao menos 99%de. Em uma outra forma preferida de execução o excesso de diastereoisômeros do isómero-anti é de ao menos 50 %de, mais preferido é de ao menos 75%de, ainda mais preferido é de ao menos 90%de, mais preferido de todos é de ao menos 95%de e especialmente ao menos 99%de.

O professional conhece métodos apropriados para a separação dos isómeros (diastereoisômeros). Como exemplos podemse citar à cromatografía em columna, a HPLC preparativa e o procedimento de cristalização.

Se os compostos de acordo a invenção são quirais, existem preferentemente como *racemato* ou na forma enriquecida de um enantiômero. Em uma forma preferida de execução o excesso de enantiômeros (ee) do enantiômero S é de ao menos 50 %ee, mais preferido eé de ao menos 75%ee, ainda mais preferido é de ao menos 90%ee, mais preferido de todos é de ao menos 95%ee e especialmente é de ao menos 99%ee. Em uma outra forma preferida de execução o excesso de enantiômeros (ee) do enantiômero R é de ao menos 50 %ee, mais preferido é de ao menos 75%ee, ainda mais preferido é de ao menos 90%ee, mais preferido de todos é de ao menos 95%ee e especialmente é de ao menos 99%ee.

O professional conhece os meios adequados para a separação dos enantiômeros. Como exemplos podem ser nombrados à HPLC preparativa em fases estacionarias quirais e o paso a *diastereoisomeros intermedários*. El paso a *diasteroisômero intermediário* pode resultar, por exemplo, como formação de sais com a ajuda de ácidos quirais livres de enantiómeros. Depois da separação do diastereómero assim formada, podese volver a fazer passar o sal novamente à base livre ou passa-lo para outro sal.

Na medida em que não seja especificado expresamente, toda referencia aos compostos de acordo a invenção inclui a todos os isómeros (p.ex. estereoisômeros, diasteriómeros, estereómeros, enantiómeros) seja cual for a relação da amostra.

Na medida em que não é especificado expressamente, toda referência aos compostos de acordo a invenção inclui os compostos livres (ou seja, as formas que não existem como sal) e todos os sais fisiologicamente toleráveis.

Para a finalidade da descrição, os sais fisiologicamente toleráveis dos compostos conforme com a invenção se apresentam como sais com anions ou ácidos do respectivo composto, com ácidos inorgânicos ou bem ácidos orgânicos que são fisiologicamente toleráveis, especialmente na sua aplicação ao ser humano e/ou ao mamífero.

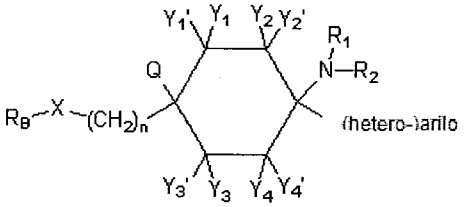
Exemplos para sais fisiologicamente toleráveis de determinados ácidos são: sais do ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámíco, ácido sacárido, ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3-, ó 4-aminobenzoico, ácido 2 ,4, 6-trimetilbenzoico, ácido □-lipónico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico, e/ou ácido aspargínico. Especialmente preferidos são o hidrocloruro, o citrato e o hemicitrato.

Sais fisiologicamente tolerável com cátions ou bases são sais do respectivo composto –como anion ao menos com um cátion, preferentemente inorgânico, que fisiologicamente são toleráveis - especialmente na sua aplicação ao ser humano e/ou ao mamífero. Especialmente preferidos são os sais dos metais alcalinos e metais alcalino térreos, mas também sais de amônio, mas especialmente (mono-) ou (bi-)sódio-, (mono-) ou (bi-) potássio-, magnésio ou cálcio.

A continuação é explicada cada vez formas preferidas de execução dos compostos de acordo a invenção. Na medida em que não estejam expressamente especificadas, regem conformemente todas as definições dos substituintes (ou seja, p.ex.: de R_0 até R_4, Y_1 até Y_4', Q etc.) e de suas formas preferidas de execução, cada vez anteriormente explicadas, e portanto não se repetem.

As formas preferidas de execução dos compostos de acordo a

invenção, contidos na fórmula geral (1), tem a fórmula geral (2):



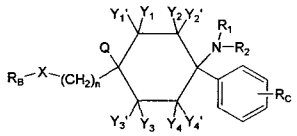
(2)

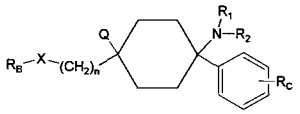
onde

(Hetero-)arilo figura para heteroarilo ou arilo; preferido fenilo; cada vez insubstituido ou bem mono ou polisubstituido, onde os sustituintes estão preferentemente escolhidos, independentemente entre si, a partir do grupo constituido por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, -CHO, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, -C(=O)H, -C(=O)OH, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH-R_0$, $-C(=O)-N(R_0)_2$, -OH, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, -OC(=O)H, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, -SH, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)-OR_0$, $-NH-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$ e $-NHC(=O)N(R_0)_2$; mais preferido -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, -CN e $-NO_2$.

Formas especialmente preferidas de execução dos compostos de acordo a invenção, da fórmula (2), têm as fórmulas gerais (2.1), (2.2), (2.3), (2.4), (2.5), (2.6), (2.7), (2.8), (2.9), (2.10), (2.11), (2.12), (2.13) ou (2.14):

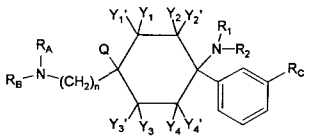
(2.1)

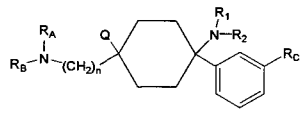




(2.2)

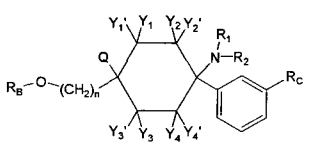
(2.3)

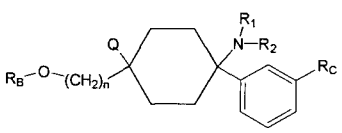




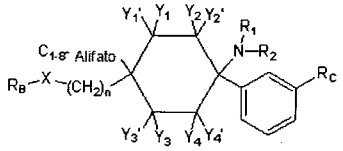
(2.4)

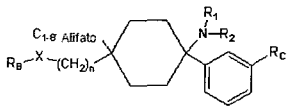
(2.5)



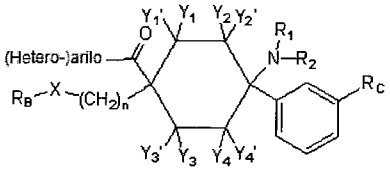


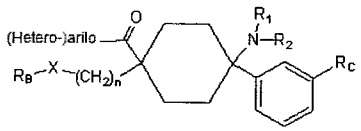
(2.6)

(2.7) 

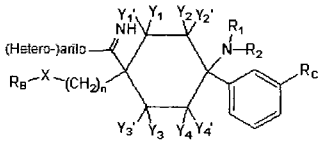


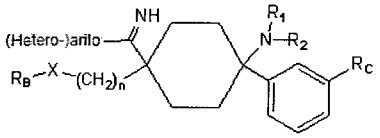
(2.8)

(2.9) 

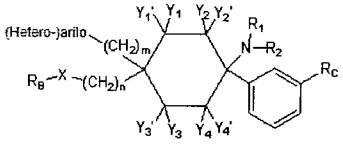


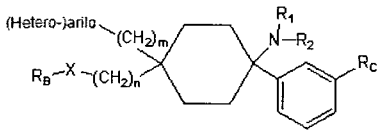
(2.10)

(2.11) 



(2.12)

(2.13) 

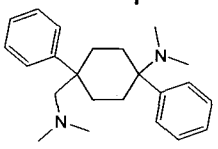


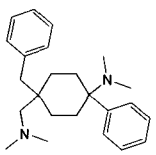
(2.14)

onde

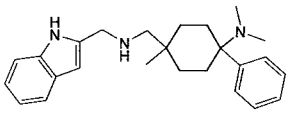
R_C figura para -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, -OH o $-OCH_3$; e, na medida em que exista, (hetero-)arilo figura para heteroarilo ou arilo; preferido para fenilo, benzilo ou -2-indolilo; cada vez insubstituido ou bem mono ou polisubstituido, onde os substituintes preferentemente estão escolhidos, independentemente entre si, a partir do grupo constituído por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, -CHO, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, -C(=O)H, -C(=O)OH, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)-NH-R_0$, $-C(=O)-N(R_0)_2$, -OH, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, -OC(=O)H, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$,$-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, -SH, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)-OR_0$, $-NH-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$ e $-NHC(=O)N(R_0)_2$; mais preferido -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, -CN e $-NO_2$; e m figura para 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

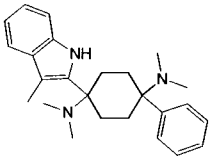
Os representantes preferidos dos compostos da fórmula geral (2.14) são, p-ex.: os compostos E-1 até E-12:

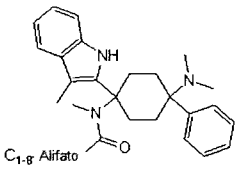
E-1 

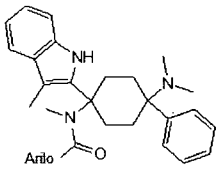


E-2

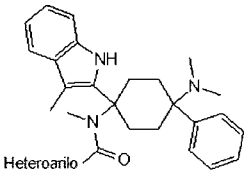
E-3 

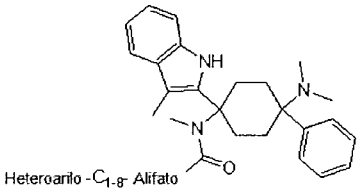
 E-4

E-5 

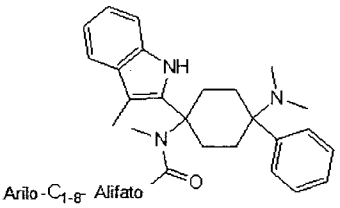


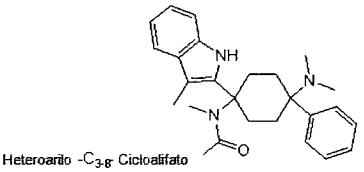
E-6

E-7 

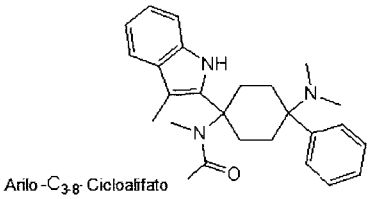


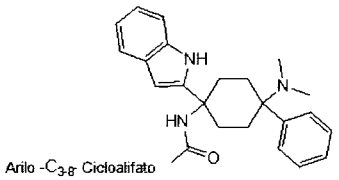
E-8

E-9 



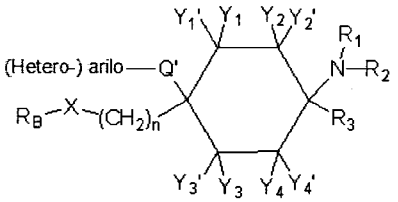
E-10

E-11 



E-12

Outras formas preferidas de execução dos compostos de acordo com a invenção, da fórmula geral (1), tem a fórmula geral (3):



(3)

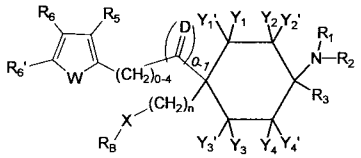
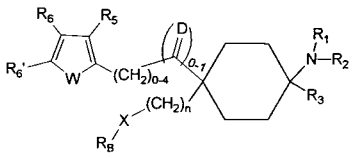
Onde

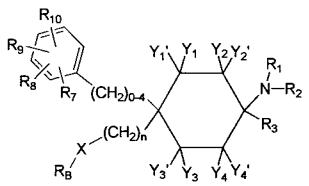
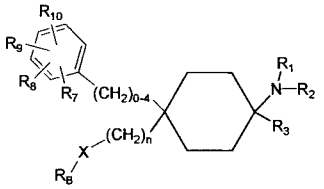
Q' figura para $-(CH_2)_{0-4}-$, -C(=O)- ou -C(=NH)-; e

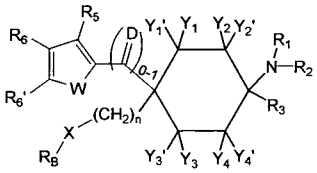
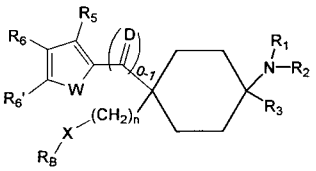
(hetero-)arilo figura para heteroarilo ou arilo; preferido fenilo; cada vez insubstituido ou bem mono ou polisubstituido, onde os componentes preferentemente estão escolhidos , independentemente entre si, a partir do grupo constituido por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, -CHO, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, -C(=O)H, -C(=O)OH, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH-R_0$, $-C(=O)-N(R_0)_2$, -OH, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, -

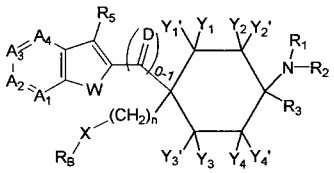
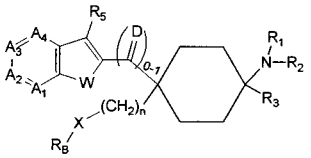
$OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, -SH, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)-OR_0$, $-NH-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$ $-NHC(=O)N(R_0)_2$; mais preferido -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, -CN e $-NO_2$.

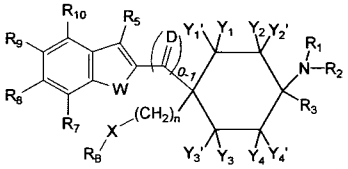
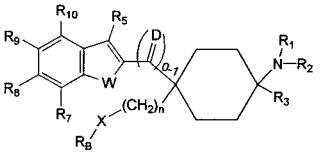
Formas especialmente preferidas de execução dos compostos de acordo a invenção, da fórmula geral 4, têm as fórmulas gerais (3.1), (3.2), (3.3), (3.4), (3.5), (3.6), (3.7) ou (3.8):

(3.1)   (3.2)

(3.3)   (3.4)

(3.5)   (3.6)

(3.7)   (3.8)

(3.9)   (3.10)

onde, na medida em que existam,

D figura para =O ou =NH;

W figura para -O-, -S-, $-NR_{11}-$, $-CR_{12}=CR_{13}-$, $-CR_{12}=N-$ ou $-N=CR_{13}-$; preferido para -O-, -S-o $-NR_{11}-$; especialmente preferido $-NR_{11}-$;

R_5, R_6, R_6', R_{11}, R_{12} e R_{13} figuram cada vez independentes entre si para -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, -CHO, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, -C(=O)H, -

$C(=O)OH$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)-N(R_0)_2$, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, $-SH$, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NH-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$, $-NHC(=O)N(R_0)_2$; ou bem R_5 e R_6, ou R_6 R_6', ou R_6' e R_{12} formam juntos um anel de 5 ou 6 membros, saturado, parcialmente insaturado ou aromático, insubstituido ou bem mono ou polisubstituido ou formam um anel mono ou polisubstituido que, dado o caso, inclui um ou dois heteroátomos independentes entre si, escolhidos a partir de N, S e O;

A_1 figura para $-N=$ ou $-CR_7=$,

A_2 figura para $-N=$ ou $-CR_8=$,

A_3 figura para $-N=$ ou $-CR_9=$,

A_4 figura para $-N=$ ou $-CR_{10}=$;

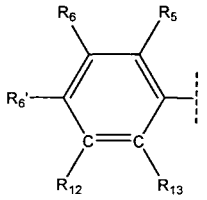
com a indicação normativa em que a maioria dos restos/radicais A_1, A_2, A_3 e A_4, preferentemente 0, 1 ou 2, figurem para $-N=$;

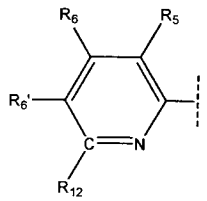
R_7, R_8, R_9 e R_{10} figuram cada vez, independentes entre si, para -H, -F, -Cl, -Br, -I, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OR_{14}$, $-SR_{14}$, $-SO_2R_{14}$, -CN, $-COOR_{14}$, $-CONR_{14}$, $-NR_{15}R_{16}$, =O ou $-R_0$; preferentemente para -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, -CN ou $-NO_2$;

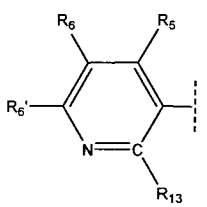
R_{14} figura cada vez independente para -H ou $-R_0$;

R_{15} e R_{16} figuram cada vez, independentes entre si, para -H ou $-R_0$; o R_{15} e R_{16} figuram juntos para $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NR_4CH_2CH_2-$ ou $-(CH_2)_{3-6}-$.

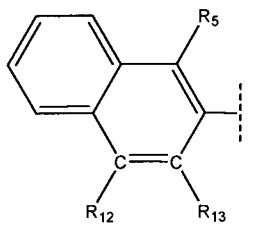
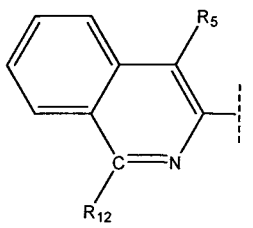
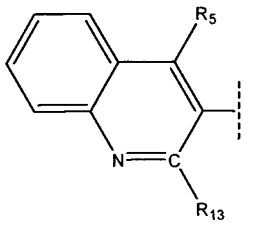
Se W figura, por exemplo, para $-CR_{12}=CR_{13}-$, $-CR_{12}=N-$ ou $-N=CR_{13}-$, resultam então com preferência os seguintes grupos funcionais.







Se R_6 e R_6' formam juntos, por exemplo, um anel aromático de seis membros, que não apresentam heteroátomos do anel, resultam cada vez os seguintes grupos funcionais:

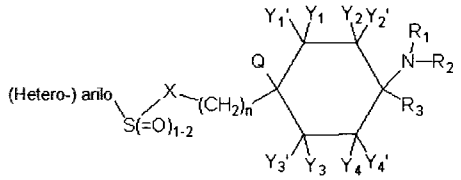
O anel de 5 a 6 membros, saturado, parcialmente insaturado ou aromâtico, formado no caso por R_5 e R_6, ou R_6 e R_6', ou R_6' e R_{12} juntos, pode incluir um ou dois heteroátomos do anel ,escolhidos independentemente entre si, a partir de N, S e O. Ademais este anel formado pode estar insubstituido ou bem mono ou polisubstituido, onde os substituintes estão preferentemente escolhidos, independentemente entre si, a partir do grupo constituido por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, -CHO, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, -C(=O)H, -C(=O)OH, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)-N(R_0)_2$, -OH, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, -OC(=O)H, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, -SH, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, -NH-C(=O)NH_2, $-NHC(=O)NHR_0$ e $-NHC(=O)N(R_0)_2$; mais preferido -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, -CN e$-NO_2$.

R_5 figura preferido para -H, -F, -Cl o $-R_0$; mais preferido para -H, -F, $-C_{1-8}$-alifato, $-C_{1-8}$-alifato-arilo, $-C_{1-8}$-alifato-heteroarilo ou $-C_{1-8}$-alifato-O-C_{1-8}-alifato (p.ex.: $-CH_2OCH_3$).

Preferidos R_6 e R_6' estes juntos formam um anel de seis membros, saturado, parcialmente insaturado ou aromático, que se for o caso pode incluir um ou dois heteroátomos de anel, que estão escolhidos independentemente entre si a partir de N, S e O. Este anel formado puede ser insubstituido ou bem mono ou polisubstituido, onde os substituintes estão preferentemente escolhidos, independentemente entre si, a partir do grupo constituido por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, -CHO, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, -C(=O)H, -C(=O)OH, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)-N(R_0)_2$, -OH, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, -OC(=O)H, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)-N(R_0)_2$, -SH, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, -NH-C(=O)NH_2, $-NHC(=O)NHR_0$ e $-NHC(=O)N(R_0)_2$; mais preferido -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, -CN e $-NO_2$.

R_{11}, R_{12} e R_{13} estão preferentemente escolhidos, independentemente entre si, a partir do grupo constituido por -H, -F, -Cl, -CN, -OH, -R_0 e -OR_0. Especialmente preferidos são R_{11}, R_{12} e R_{13} – na medida em que exista – cada vez -H.

Outras formas preferidas de execução dos compostos de acordo a invenção, da fórmula geral (1), têm a fórmula geral (4):



(4)

onde

(hetero-)arilo figura para heteroarilo ou arilo; preferido fenilo; cada vez insubstituido ou bem mono ou polisubstituido, onde os substituintes preferentemente estão escolhidos, independentemente entre si, a partir do grupo constituido por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2, -CHO, -R_0, -C(=O)R_0, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR_0, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH-R_0, -C(=O)-N(R_0)$_2$, -OH, -O(CH_2)$_{1-2}$O-, -OR_0, -OC(=O)H, -OC(=O)R_0, -OC(=O)OR_0, -OC(=O)NHR_0, -OC(=O)N(R_0)$_2$, -SH, -SR_0, -SO_3H, -S(=O)$_{1-2}$-R_0, -S(=O)$_{1-2}NH_2$, -NH_2, -NHR_0, -N(R_0)$_2$, -N^+(R_0)$_3$, -N^+(R_0)$_2O^-$, -NHC(=O)R_0, -NHC(=O)-OR_0, -NH-C(=O)NH_2, -NHC(=O)NHR_0 e -NHC(=O)N(R_0)$_2$; mais preferidos -F, -Cl, -Br, -I, -CF_3, -CN e -NO_2.

Os compostos de acordo a invenção estão definidos por substituintes, por exemplo, por R_1, R_2 e R_3 (substituintes da 1. geração), os quais a sua vez e dado o caso estão substituidos (substituintes da 2. geração). Segundo seja a definição, estes substituintes dos substituintes podem a sua vez ser novamente substituidos (substituintes da 3. geração). Se por exemplo Y_1 = -R_0, onde R_0 = -C_{1-8}-alifato

(sustituinte da 1. geração), pode então que -C_{1-8}-alifato esteja a sua vez substituido, p.ex.: com -OR_0, onde R_0 = -arilo (substituinte da 2. geração). Disto resulta o grupo funcional -C_{1-8}-alifato-Oarilo-. O –arilo pode então estar a sua vez novamente substituido, p.ex. com -Cl (sustituinte da 3. geração). Disto resulta então em total o grupo funcional -C_{1-8}-alifato-Oarilo-

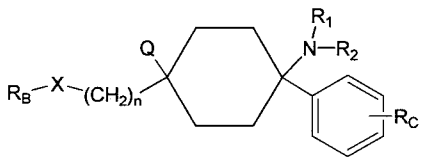
Cl.

Em uma forma preferida de execução pode, não obstante, que os substituintes da 3. geração não estejam novamente substituidos, ou seja que não tem substituintes da 4. geração.

Em uma outra forma preferida de execução pode ser que os substituintes da 2. geração não estejam novamente substituidos, ou seja que já nã tem substituintes da 3. geração. Dito com outras palavras, nesta forma de execução pode que os grupos funcionais para R_0 até Y_4' estejam cada vez substituidos, dado o caso, mas os substituintes cada vez existentes não podem então estar a sua vez novamente substituidos.

Em uma outra forma preferida de execução, já os substituintes da 1. geração não podem estar novamente substituidos, ou seja que não tem substituintes da 2. geração nem substituintes da 3. geração. Dito com outras palavras, nesta forma de execução, pode que os grupos funcionais para R_0 até Y_4' não estejam cada vez substituídos.

Formas especialmente preferidas de execução dos compostos de acordo a invenção, de fórmula geral (1), são compostos da fórmula geral (2.2)



(2.2)

onde que Q figura para -C_{1-8}-alifato (preferentemente -C_{1-8}-alquilo), -arilo (preferentemente -fenilo), -C_{1-8}-alifato-arilo (preferentemente -C_{1-8}-alquil-fenilo), -heteroarilo (preferentemente -indolilo), -C(=O)-heteroarilo (preferentemente -C(=O)-indolilo) ou -C(=NH)-heteroarilo (preferentemente -C(=NH)-indolilo);

R_1 figura para -CH_3;

R_2 figura para -H ou -CH_3; ou

R_1 e R_2 formam conjuntamente um anel e figuram para -$(CH_2)_{3-4}$-;

X figura para -O- ou -NR_A-;

R_A figura para -H ou -C_{1-8}-alifato (preferentemente -C_{1-8}-alquilo);

R_B figura para -H, -C_{1-8}-alifato (preferentemente -C_{1-8}-alquilo), -C_{1-8}-alifato-arilo (preferentemente -C_{1-8}-alquilo-fenilo), -C_{1-8}-alifato-heteroarilo (preferentemente -C_{1-8}-alquilo-indolilo), -C(=O)-C_{1-8}-alifato (preferentemente -C(=O)-C_{1-8}-alquilo), -C(=O)-C_{1-8}-alifato-arilo (preferentemente -C(=O)-benzilo), -C(=O)-C_{1-8}-alifato-heteroarilo (preferentemente -C(=O)-C_{1-8}-alquilo-indolilo), -C(=O)-C_{3-8}-cicloalifato-arilo (preferentemente -C(=O)-ciclopropilo-arilo), -C(=O)-C_{3-8}-cicloalifato-heteroarilo (preferentemente -C(=O)-ciclopropilo-heteroarilo), -C(=O)NH-C_{1-8}-alifato (preferentemente -C(=O)NH-C_{1-8}-alquilo), -S(=O)$_{1-2}$-C_{1-8}-alifato (preferentemente -S(=O)$_2$-C_{1-8}-alquilo), -S(=O)$_{1-2}$-arilo (preferentemente -S(=O)$_2$-fenilo), -S(=O)$_{1-2}$-heteroarilo, -S(=O)$_{1-2}$-C_{1-8}-alifato-arilo, -S(=O)$_{1-2}$-C_{1-8}alifato-heteroarilo, -S(=O)$_{1-2}$-C_{3-8}-cicloalifato-arilo (preferentemente -S(=O)$_2$-ciclopropilo-arilo) o -S(=O)$_{1-2}$-C_{3-8}-cicloalifato-heteroarilo (preferentemente -S(=O)$_2$-ciclopropilo-heteroarilo); ou bem R_A e R_B formam conjuntamente um anel e figuram para -$(CH_2)_{3-4}$-; com a indicação normativa que quando X figura para –O- e n figura ao mesmo tempo para 0, R_B não figura para -H;

R_C figura para -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2, -CF_3, -OH ou para -OCH_3;

e n figura para 0, 1, 2, 3 ou 4;

onde que alifato, arilo e heteroarilo cada vez estão insubstituidos ou bem mono ou polisubstituidos.

Muito especialmente preferidos são os compostos a partir do grupo:

- 1-(Imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-fenilciclohexano-1,4-diamin bis(2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato);
- 4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)(1-metil-1H-indol-2-il)metanon;
- 1-(Imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-fenilciclohexano-1,4-diamin bis(2-hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilato);
- 1,4-bis(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)(1-metil-1H-indol-2-il)metanona;

- 4-(imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexanamine;
- 4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)(1-metil-1H-indol-2-il)metanona;
- N1,N1,N4-trimetil-1,4-difenilciclohexano-1,4-diamina;
- N1,N1,N4,N4-Tetrametil-1,4-difenilciclohexano-1,4-diamina;
- 1-benzil-N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-fenilciclohexano-1,4-diamina;
- 4-metoxi-4-(3-(metoxyimetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina 2-hyidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato;
- 4-(benziloxi)-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina;
- 4-etoxi-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato;
- N-((-4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil)metil)acetamida 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato;
- 4-cloro-N-((-4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil)metil)benzolsulfonamida 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato;
- N-((1-butil-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil)metil)-4-clorobenzolsulfonamida 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato;
- N-((-4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(4-fenilbutil)ciclohexil)metanol;
- N(4-((dimetilamino)metil)-N,N-dimetil-1,4-difenilciclohexanamina;
- 4-benzil-4-((dimetilamino)metil)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina;
- 4-(((1H-Indol-2-il)metilamino)metil)-N,N,4-trimetil-1-fenilciclohexanamina;
- N1,N1,N4,N4-tetrametil-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenilciclohexan-1,4-diamina;
- N-(4-(dimetilamino)-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenilciclohexil)-N-metilzimtamida; (zimt=canela)
- N-(4-(dimetilamino)-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenilciclohexil)-N-metilacetamida;
- [4-benzil-4-(dimetilaminometil)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina

- (4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-dimetil-amina (diastereoisômero não polar)
- (E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereoisômero não polar)
- N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-acetamida (diastereoisômero não polar)
- N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonácidoamida (diastereoisômero polar)
- (E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereoisômero polar)
- N-(4-dimethylamino-1,4-diphenyl-cyclohexyl)-N-methyl-acetamid (diastereoisômero polar)
- 3-benzil-1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-1-metil-uréia (diastereoisômero não polar)
- 3-benzil-1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-1-metil-uréia(diastereoisômero polar)
- 1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-etil-1-metil-uréia (Diastereoisômero não polar)
- 1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-etil-1-metil-uréia (diastereoisômero polar)
- (4-benzil-4-((dimetilamino)metil)-N-metil-1-fenilciclohexanamina (diastereoisômero polar)
- (1-benzil-4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-metil-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- [4-(dimetil-amino)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- [4-dimetilamino-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-phenil-ciclohexil]-dimetil-amina (Diastereoisômero não polar)
- [4-(dimetilaminometil)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- dimetil-(4-metilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-amina (diastereoisômero não polar)

- dimetil-(4-metilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-amin (diastereoisômero polar)
- [4-(dimetil-amino)-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- (4-dimetilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereoisômero não polar)
- (E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorfenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-3-fenil-acrilamida (diastereoisômero polar)
- (E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorfenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-3-fenil-acrilamida (diastereoisômero não polar)
- (E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorfenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-2-fenil-etensulfonácidoamida (diastereoisômero não polar)
- (E)-N-[[4-dimetilamino-4-(3-fluorfenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-2-phenil-etensulfonacidoamida (diastereoisômero polar)
- (1-butil-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereoisômero não polar)
- (1-butil-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- [4-(butil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero não polar)
- [4-(butil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- [4-(benzil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (diastereoisômero não polar)
- [4-(benzil-metil-amina)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- N-[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N-metil-2,2-difenil-acetamida (diastereoisômero polar)
- dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-amindihidroclorid (diastereoisômero polar)
- dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrolidin-1-il-ciclohexil]-amina

- [4-(azetidin-1-il)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero não polar)
- N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-metansulfonacidoamida (diastereoisômero não polar)
- (4-butil-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereoisômero não polar)
- (4-butil-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- [4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-metil-amina (diastereoisômero não polar)
- [4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-metil-amina (diastereoisômero polar)
- [4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero não polar)
- [4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- (E)-N-[4-(Ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamid (diastereoisômero não polar)
- (E)-N-[4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereoisômero polar)
- 2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]- ácido acético (diastereoisômero polar)
- 2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]- ácido acético (diastereoisômero não polar)
- [1-(4-metoxifenil)-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero não polar)
- [1-(4-metoxifenil)-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- dimetil-[4-metilamino-4-fenil-1-[4-(trifluormetil)-fenil]-ciclohexil]-amina (diastereoisômero não polar)
- dimetil-[4-metilamino-4-fenil-1-[4-(trifluormetil)-fenil]-ciclohexil]-amina (diastereoisômero polar)

- [4-(dimetil-amino)-4-fenil-1-[4-(trifluormetil)-fenil]-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- [4-dimetilamino-4-fenil-1-[4-(trifluormetil)-fenil]-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero não polar)
- [4-(dimetil-amino)-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- [4-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero não polar)
- [4-[(1H-indol-3-il-metilamino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero não polar)
- [4-[(1H-indol-3-il-metilamino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- [4-[(1H-indol-3-il-metil-metil-amino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero não polar)
- [4-[(1H-indol-3-il-metil-metil-amino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- [3-[[[4-(dimetil-amino)-1-metil-4-fenil-ciclohexil]-metil-metil-amino]-metil]-1H-indol-1-il]-metanol (diastereoisômero polar)
- (E)-N-[4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamid (diastereoisômero polar)
- [4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-metil-amina (diastereoisômero polar)
- [4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-metil-amin a (diastereoisômero não polar)
- benzil-[4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-amina; 2-Hidroxi-propan-1,2,3-ácido tricarboxilico
- dimetil-[4-[metil-(piridin-3-il-metil)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amina (diastereoisômero polar)
- [4-[[4,6-Bis(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (diastereoisômero não polar)
- [4-[[4-(4-metoxi-fenoxi)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (diastereoisômero não polar)

- N-[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N-metil-piridin-3- amida de ácido carboxílico (diastereoisômero não polar)
- dimetil-[4-[metil-(piridin-3-il-metil)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amina (diastereoisômero não polar)
- [4-[[4,6-Bis(metilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- [4-[[4-(4-metoxi-fenoxi)-6-metilamino-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- (4-dimetilamino-1 ,4-difenil-ciclohexil) - [(3-fluorofenil)-metil]-metil-amina (diastereoisômero não-polar)
- (4-dimetilamino-1 ,4-difenil-ciclohexil) - [(3-fluorofenil) metil]-metil-amina (diastereoisômero polar)
- 2 - [(4-dimetilamino-1 ,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino] etanol (diastereoisômero polar)
- 2 - [(4-dimetilamino-1 ,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N, N-dimetil acetamida (diastereoisômero polar)
- 2 - [(4-dimetilamino-1 ,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N-metil-acetamida (diastereoisômero polar)
- 2 - [(4-dimetilamino-1 ,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N, N-dimetil acetamida-(diastereoisômero não-polar)
- 2 - [(4-dimetilamino-1 ,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N-metil-acetamida (diastereoisômero não-polar)
- [4-dimetilamino-4-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero não-polar)
- [4 - (5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pyrrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetil-amina diastereoisômero (não-polar)
- 2 - [[4 - (dimetil-amino) -1,4-difenil-ciclohexil]-metil-amino] etanol (diastereoisômero não-polar)
- [4 - [bis [4,6-triazina (dimetilamino) - [1,3,5]-2-il]]-metil-amino - 1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero não-polar)
- dimetil-[4 - [metil-(4-metilamino-6-piperidina-1-il-[1,3,5] triazina-2-il)-amino] -1,4-difenil-ciclohexil] amina (diastereoisômero polar)

- 4 - [[4 - (dimetil-amino) -1,4-difenil-ciclohexil] amino-metil-butan]-1-ol diastereoisômero (polar)
- 3 - [[4 - (dimetil-amino) -1,4-difenil-ciclohexil] ácido-metil-carbamoil]-propiônico (diastereoisômero polar)
- [4 - (5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pyrrolidin-1-il-ciclohexil]-dimetil-amina diastereoisômero (polar)
- [1 - (3-fluorofenil) -4 - (3-metil-1H-indol-2-il)-4-piperidina-1-il-ciclohexil]-dimetil-amina diastereoisômero (não-polar)
- [4 - (azetidin-1-il) -4 - (5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il) -1 - (3 fluoro-fenil)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero não-polar)
- [4 - (azetidínico-1-il) -4 - (5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il) -1 - (3 fluorofenil)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar),
- [4 - (5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-4-morpholin-4-il-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina diastereoisômero (polar)
- [4 - (5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-4-metilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina diastereoisômero (não-polar)
- [4 - (5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-4-metilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina diastereoisômero (polar)
- dimetil-[4-metilamino-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-tiofen-2-il-ciclohexil] amina (diastereoisômero polar)
- [4 - (5-fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)-4-morfolin-4-il-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina diastereoisômero (apolares)
- [4 - [(4-Anilina-6-metilamino-[1,3,5-triazina]-2-il)-metil-amino] -1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero não-polar)
- [4 - [[4 - (isopropil-metil-amino)-6-metilamino-[1,3,5-triazina]-2-il]-metil-amino] -1,4-dimetil-difenil-ciclohexil]- amina (diastereoisômero polar)
- [4 - [(4-Anilina-6-metilamino-[1,3,5-triazina]-2-il)-metil-amino] -1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- [4 - [[4 - (benzylamino)-6-metilamino-[1,3,5-triazina]-dois-il]-metil-amino] -1,4 difenil--ciclohexil]-dimetil-amina (polar diastereoisômero)
- [4 - [(4-butylamino-6-metilamino-[1,3,5-triazina]-2-il)-metil-amino] -1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)

- [4 - [[4 - (4-metóxi-fenóxi) - [1,3,5-triazina]-2-il]-metil-amino] -1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- (1,4-difenil-4-pyrrolidin-1-il-ciclohexil)-metil-amina (diastereoisômero polar)
- (1,4-difenil-4-pyrrolidin-1-il-ciclohexil)-metil-amina (diastereoisômero não- polar)
- [4 - [(benzil-metil-amino)-metil] -1,4-dimetil-difenil-ciclohexil]-amina
- [4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-thiophen-2-il-ciclohexil]-metil-amina (diastereoisômero não-polar)
- (1,4-difenil-4-pyrrolidin-1-il-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- (1,4-difenil-4-pyrrolidin-1-il-ciclohexil)-dimetil-amina (diastereoisômero não-polar)
- [4 - [[4 - (benzylamino) - [1,3,5-triazina]-2-il]-metil-amino] -1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- Dimetil-[4 - [metil-(4-piperidina-1-il-[1,3,5] triazina-2-il)-amino] -1,4-difenil-ciclohexil] amina (diastereoisômero polar)
- [4 - [(4-butylamino [1,3,5] triazina-2-il)-metil-amino] -1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- [4 - [(4 Anilina-[1,3,5] triazina-2-il) metil] -1,4 difenil-amino-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- [4 - [[4 - (isopropil-amino-metilo) - [1,3,5-triazina]-2-il]-metil-amino] -1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- [4 - [[4 - (terc-butylamino) - [1,3,5-triazina]-2-il]-metil-amino] -1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- [4 - (ciclohexil-metilamino) -1 - (3-fluorofenil) -4 - (3-metil-1H-indol-2-il) ciclohexil]-dimetil-amina diastereoisômero (não-polar)
- [4 - (Cyclopentylamino) -1 - (3-fluorofenil) -4 - (3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero não-polar)
- [4 Anilina-1-(3-fluorofenil) -4 - (3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil] dimetil-amina-

- [1 - (3-fluorofenil) -4 - (3-metil-1H-indol-2-il) -4 - (piridina-4-ilamino)-ciclohexil dimetil]-amina
- [4 - [(butil-metil-amino)-metil] -1,4 ciclohexil-difenil-]-dimetil-amina (diastereoisômero não-polar)
- [4 - [(butil-metil-amino)-metil] -1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (diastereoisômero polar)
- N-(4-dimetilamino-1 amida de ácido ,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-Cicloexanocarboxílicos (diastereoisômero polar)
- N-(4-dimetilamino-1 ,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-tetrahidro-pirano-4-carboxamida (polar diastereoisômero)
- ciclohexil-metil-(4-dimetilamino-1 ,4-difenil-ciclohexil)-metil-amina (diastereoisômero polar)
- (4-dimetilamino-1 ,4-difenil-ciclohexil)-metil-(pirano tetrahidro-4-il-metil)-amina (diastereoisômero polar)
- de N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-dimetil 0,1-piperidina-4-carboxamida (polar diastereoisômero)
- (4-dimetilamino-1 ,4-difenil-ciclohexil)-metil-[(1-metil-piperidina-4-il) metil] amina (diastereoisômero polar)

e seus sais fisiologicamente toleráveis e/ou solvatos.

Os novos compostos atuam sobre o exemplo em relação a várias doenças relevantes com o receptor ORL1, de modo que pode ser usado como ingrediente farmaceuto ativo em um medicamento.

Um objeto maior da invenção diz respeito a medicamentos que contêm pelo menos um composto da invenção e, opcionalmente, aditivos adequados e / ou adjuvantes e/ou, eventualmente, outras substâncias.

Os novos compostos têm uma afinidade comparável para o receptor ORL1 como os compostos de WO 03/008370. Em comparação com estes compostos, entretanto, mostram uma maior seletividade para o receptor kappa-opióides, que é responsável por efeitos colaterais, tais como disforia, sedação e diurese. Além disso, os compostos da invenção mostram uma relação favorável com o ORL1/μ-Affinität uma afinidade equilibrada para o receptor μ-opióide, que é não correr o risco de vazamento. Isso é vantajoso

porque o receptor μ-opióide é associado com efeitos colaterais associados, em particular a depressão respiratória, obstipação e vício. Portanto, os compostos inventivos são particularmente adequados para desenvolver medicamentos.

O novo composto farmacêutico da invenção contém, além de pelo menos um complemento adequado e/ou materiais auxiliares, incluindo transportadora, enchimentos, solventes mais finos, corantes e/ou aglutinante e podem ser usadas como formas de dosagem de líquidos na forma de soluções de injeção, gotas ou sucos, dado como formas farmacêuticas semisólido em forma de grânulos, comprimidos, pastilhas, adesivos, cápsulas, patches Sprühpflaster/ou aerossóis, a escolha dos excipientes, etc., e utilizar a invenção das quantidades de uma mesma invenção dependendo da administração da droga por via oral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradermal, intramuscular, intranasal, bucal, retal ou localmente, por exemplo, sobre a pele, mucosas ou olhos como deve ser aplicada. Adequadas para a administração oral de preparações na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, grânulos, gotas, xaropes e sucos para aplicação parenteral e tópicos e soluções para inalação, suspensões, facilmente reconstituído secas e sprays. A invenção de compostos em um depósito em forma dissolvida ou em gesso, possivelmente com a inclusão da pele dos agentes que favorecem a penetração, é preparada adequada à aplicação percutânea oral ou preparações de administração percutânea formas que podem liberar os compostos da invenção na forma atrasada. Os compostos da invenção também podem ser em longo prazo aplicado formas parenterais, tais como bombas de implantes ou implantados são utilizados. Em princípio, a invenção de outras drogas conhecidas pelo perito, mais ingredientes ativos. são adicionados.

Que varia com a quantidade de medicamento administrado a doentes em função do peso do paciente, o modo de administração, a indicação e a gravidade da doença. Geralmente é de 0,00005-50 mg/kg de preferência 0,001-0,5 mg / kg administrado pelo menos um composto da invenção.

Para todas as formas acima dos novos medicamentos, são particularmente preferidas, as drogas que junto com pelo menos um composto inventivo ou de um ingrediente ativo diferente, em particular um opióide, de preferência um opióide forte, especialmente a morfina, ou um anestésico, de preferência contendo hexobarbital ou halotano.

Em uma forma preferida da droga é um composto da invenção que contém um diastereoisômero puro e/ou enantiômero.

O receptor ORL1 foi identificado em eventos de dor particular. Assim, os compostos da invenção para a preparação de um medicamento para tratamento da dor, podem ser utilizados, em especial, na dor aguda, neuropática ou a dor crônica.

Outro objeto da invenção diz respeito ao uso de uma invenção de compostos de acordo com a fabricação de um medicamento para o tratamento da dor, particularmente aguda, visceral, neuropática ou a dor crônica.

Outro objeto da invenção diz respeito à utilização de um novo composto para a fabricação de um medicamento para o tratamento de ansiedade, estresse e síndromes relacionadas ao estresse, depressão, epilepsia, doença de Alzheimer, demência senil, disfunção cognitiva em geral, de aprendizagem e distúrbios de memória (como agente nootrópico), sintomas de abstinência de álcool e/ou drogas e/ou abuso de droga e/ou dependência, disfunção sexual, doença cardiovascular, doença alveolar, hipotensão, hipertensão, zumbido, prurido, enxaquecas, a falta de mobilidade, a ingestão alimentar prejudicada, anorexia, obesidade, distúrbios locomoto-pitoresco, diarréia, caquexia, ou a incontinência urinária ou como um relaxante muscular, anticonvulsivo ou anestésico co-administrativo ou ao tratamento com um analgésico opióide ou um anestésico, a diurese ou antinatriurese, ansiolise, modulação da atividade motora, modulação de neurotransmissores distribuição e tratamento de doenças neurodegenerativas relacionadas com o tratamento de sintomas de abstinência e/ou para reduzir a dependência de opiáceos.

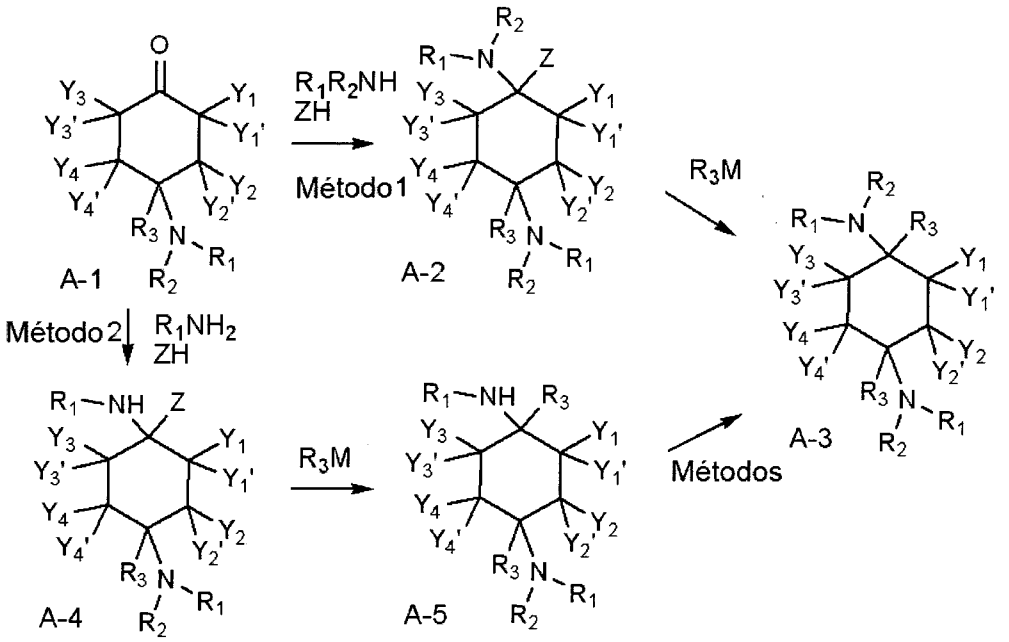
Pode ser preferido em qualquer das utilizações acima, quando

um composto está presente como um diastereoisômero puro e/ou enantiômero, como um racemato ou como uma mistura não-equimolar ou equimolar de diastereoisômeros e/ou enantiômeros.

Outro objeto da invenção se refere a um método de tratamento, especialmente em uma das indicações acima, um mamífero não-humano ou humano, ou o tratamento da dor, a dor especialmente crônica, dor crônica precisa, através da administração de uma dose terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, ou uma droga criativa.

Outro objeto da invenção diz respeito a um processo para a preparação dos compostos inventivos na seguinte descrição e exemplos de execução.

a) Síntese de ciclohexano-1 ,4-diamina



Etapa 1:

As estruturas da fórmula A-2 podem ser obtidas pela reação de cetonas com aminas para produzir um ácido e reagente O ZH. ZH reagentes adequados são, por exemplo, cianeto de hidrogênio, 1,2,3-triazol, benzotriazol ou pirazol.

Uma forma particularmente preferida aos compostos da estrutura Um-dois é a reação de cetonas com cianeto de metal e a amina correspondente na presença de ácido, de preferência em um álcool, em temperatu-

ras de - 40 a 60 ° C, de preferência em temperatura ambiente com um metal alcalino como cianeto em metanol.

Outra forma particularmente preferida aos compostos da estrutura A-2 é a composição de cetonas com 1,2,3-triazol e a amina correspondente na presença de água, de preferência com um depósito de água particularmente em elevada temperatura em um material inerte ou usando uma peneira dessecante molecular ou outro. A-2 pode ser análogo com benzotriazol, pirazol ou um do grupo Triazol.

Em geral pode ser obtida de ciclohexano-1 ,4-diamina A-3 pela substituição de grupos, deixando Z adequado na estrutura da fórmula A-2. São obtidos grupos apropriados saindo de preferência ciano, 1,2,3-triazol grupos 1-YL. Para obter outros grupos, são adequadas [1H-benzo d] [1,2,3] triazol-grupos 1-il e pirazol grupos 1-il (Katritzky e col., Síntese de 1989, 66-69).

A forma preferida particularmente aos compostos de estrutura A-3 foi à reação de nitrilas A-2 com os correspondentes compostos organometálicos, de preferência, compostos de Grignard, de preferência em éteres, à temperatura ambiente. Os compostos organometálicos ou estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas por métodos conhecidos. Outra rota particularmente preferida dos compostos de estrutura A-3 é a reação de Aminotriazol A-2 a invenção com compostos organometálicos correspondentes, de preferência Grignard, de preferência em éteres, de preferência em temperatura ambiente.

Os compostos organometálicos ou estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com a literatura dos métodos conhecidos.

Etapa 2:

As estruturas da fórmula A-4 podem ser preparadas pela reação de cetonas A-1 com aminas primárias e reagentes ácidos ZH. reagentes adequados incluem, por exemplo, o hidrogênio combustível ZH cianeto, 1,2,3-triazol, benzotriazol ou pirazol.

Uma forma particularmente preferida dos compostos da estrutu-

ra de A-4 é a reação de cetonas com cianeto de metal e a amina correspondente na presença de ácido, de preferência em um álcool, em temperaturas de - 40 a 60 ° C, de preferência em temperatura ambiente com metais alcalinos cianeto em metanol.

Outra forma particularmente preferida dos compostos da estrutura de A-4 é a reação de cetonas com 1,2,3-triazol e da amina correspondente na presença de água, de preferência usando uma armadilha de água a uma temperatura elevada em um material inerte ou com peneira molecular ou outro dessecante. A-4 pode ser análogo com benzotriazol ou importação de pirazol do grupoTriazol.

Em geral, de ciclohexano-1 ,4-diamina A-5 também são obtidos por substituição de grupos, deixando Z adequado na estrutura da fórmula A-4. Grupos apropriados saindo de preferência ciano, 1,2,3-triazol grupos 1-YL. Outros grupos, são adequados [1H-benzo d] [1,2,3] triazol-grupos 1-il e pirazol grupos 1-il (Katritzky e col., Síntese de 1989, 66-69).

A forma preferida especialmente a compostos de estrutura A-5 é a reação de nitrilas A-4 com os compostos organometálicos correspondentes, preferivelmente compostos de Grignard, de preferência, de preferência no éter, à temperatura ambiente. Os compostos organometálicos ou estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas por métodos conhecidos. Outra forma particularmente preferida a compostos da estrutura de um-5 tem conexões em torno da implantação de aminotriazol A-4 com organometálicos correspondentes com a invenção, de preferência Grignard, de preferência em éteres, de preferência à temperatura ambiente.

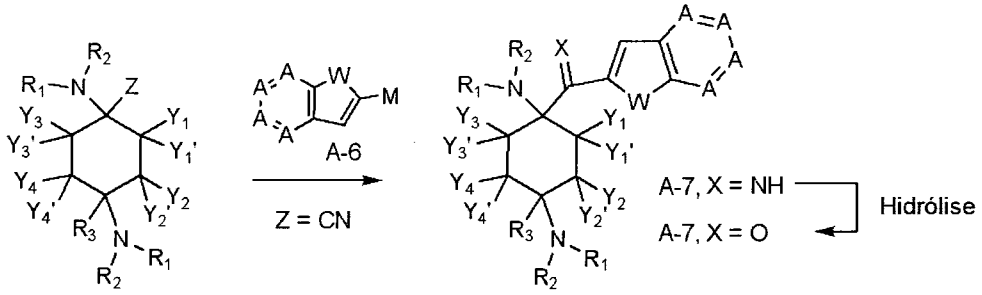
Os compostos organometálicos ou estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com a literatura e os métodos conhecidos.

Ciclohexano-1 ,4-diamina, do tipo A-3 pode ser sintetizado por métodos bem conhecidos do perito de A-5. Uma introdução do (alquil) substituinte pode ser realizada sob condições de aminação redutiva de um aldeído.

Esses método conhecido pelo perito pode representar a reação com um al-

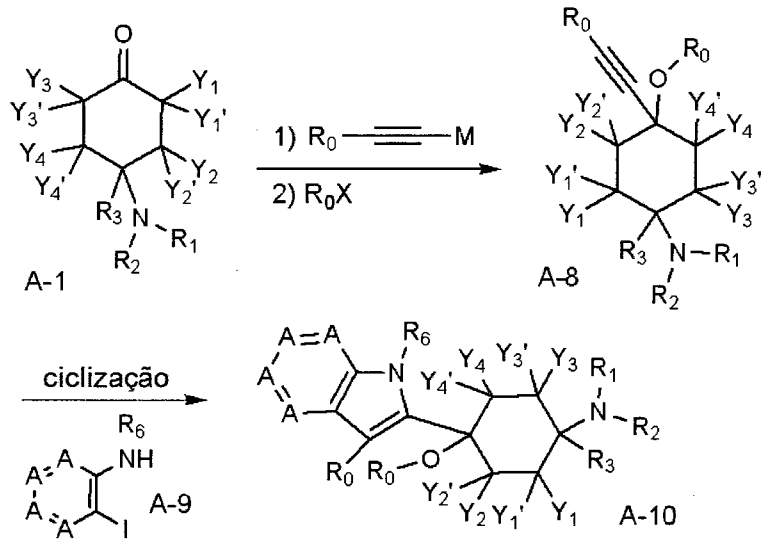
deído com a adição de um agente redutor como o borohidreto de sódio.

b) Síntese de (1,4-diaminociclohexil) (heteroaril) metanona



Substituídos (1,4-diaminociclohexil) (metanona heteroarila) do tipo A-7, X = O pode ser obtido por métodos conhecidos para o perito do acima descrito a partir de material A-2, sintetizam Z = NC. A reação de heterociclos metalados do tipo de A-6 com a conexão de três vias da A-2, Z = CN, o intermediário A-7, X = NH é obtido. Hidrólise sob condições ácidas, em seguida, os rendimentos em Iminspaltung A-7, X = O.

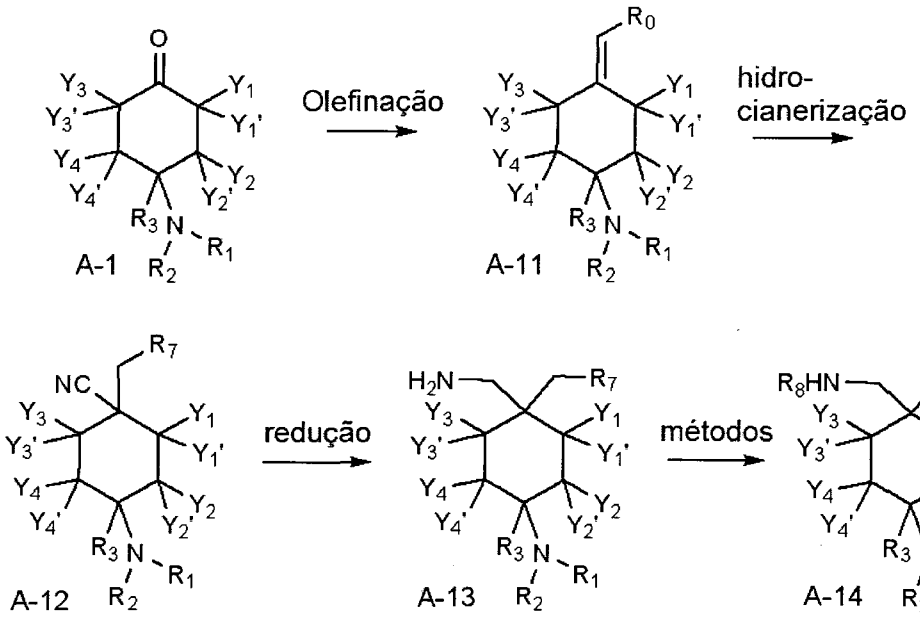
c) Síntese de 4-alquiloxiciclohexano-1-amina



A substituição 4-amino-1 alquiloxiciclohexano de tipo A-10 pode ser acesso pelo experto nos métodos conhecidos da matéria prima. Isto é obtido devido à reação de alquinos metalados com A-1 obtidos com o correspondente alcóxido electrófilos como o r0x tipo (por exemplo, com X = Br, I, Otos, OTf etc) convertidos em A-8. A aplicação do carbinol A-9 de acordo a invenção das aminas substituídas 4 -alquiloxiciclohexano-1-tipo A-10 em dissolventes orgânicos como o tetrahidrofurano, forma dimetil amida , benzeno, tolueno, xileno, dimetoxietano, ou éter de dietilenglicol dimetilo, na

presença de uma base inorgânica, por exemplo de sódio, potássio ou césio ou carbonato de fosfato de potássio na presença de PdCl2, Pd (OAc) 2, Pd-Cl2 (MeCN) 2, PdCl2 (PPh3) 2 ou [1,3-bis-(2 ,6-diisopropilfenil)] imidazol-2-iliden - (3-clorpiridil) cloreto de paládio (II) (PEPPSI ®), opcionalmente na presença de ligantes adicionais, tales como trifenil-, tri-o-tolilo ou triciclohexil Tri-T-butilfosfine, opcionalmente na presença de catalisadores de transferência de fase, como por tetra -n-butilamonioclorid, levado a ioduro de Tetra-n-butilamoniohidroxido ou n tetra-butilamonio e a uma temperatura entre 60 ° C e 180 ° C.

d) Síntese de 4-aminometil ciclohexil-1-amine



A substituição de 4-aminometil-ciclohexil-1-amino-14 de tipo A podem ser sintetizados pelo especialista na matéria nos métodos conhecidos dos materiais de partida (matérias-primas) A-1. A partir de cetonas, tais como A-1 obtidos por uma olefinacão Wittig com o especialista em fosforilação de intermetálicos alquenos A-11. Os compostos da fórmula A-12 podem ser obtidos dos precursores correspondentes A-11 na presencia de cobalto (II)-complexo Salen com uma hidrocianação (Carreira et al. Angew. Chem. Int.. Ed., 46, 2006 4519a). Aplicação do grupo nitrila em A-12 com um agente redutor, por exemplo, um hidreto como o sódio ou borohidreto de lítio, cianoborohidreto sódio, sódiotriacetoxiboridrico, hidreto de alumínio diisobutil, lítio tri-(sec-butilo) borohidreto (L-Selectride ®) ou hidreto de lítio e alumínio,

opcionalmente na presença de ácido de Lewis, por exemplo, ZnCl 2, Ni (O-Ac) 2 ou CoCl 2 produz as aminas A-13.

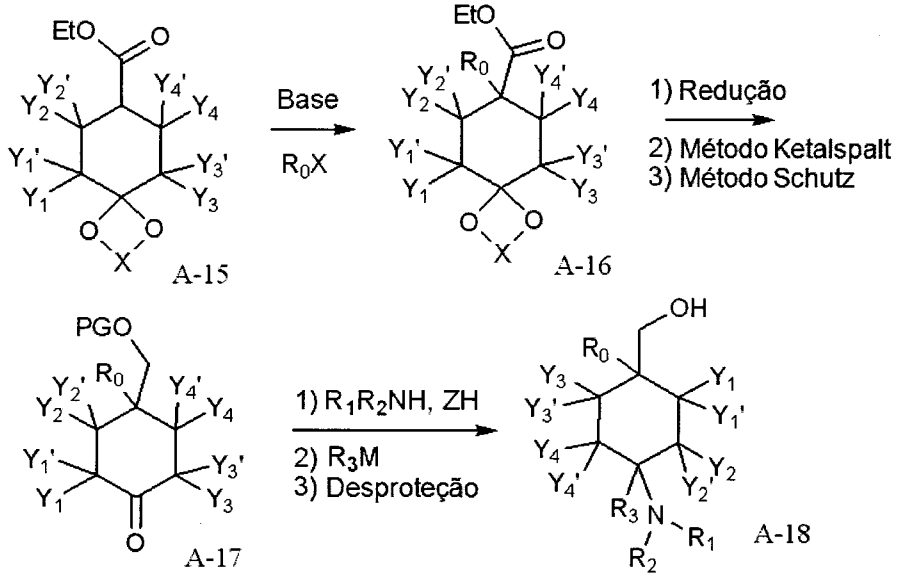
Método1:

Aminas do tipo A-13 pode buscar nos processos especializados conhecidos como compostos acilados da A-14, ou sulfonilados carbamoylated. Tal método conhecido pelo especialista pode representar a reação com um anidrido ou um cloreto de ácido com a adição de uma base de como trietilamina.

Método2:

Amina do tipo A-13 pode ser reducionista aminado por métodos conhecidos pelo especialista de dar os compostos do tipo A-14. Tal método conhecido pelo especialista pode representar a reação de um aldeído com a adição de um agente redutor como o borohidreto de sódio.

d) Síntese de (4-aminociclohexil) metanol



Substituído (metanol 4 aminociclohexil) do tipo A-18 podem ser sintetizados pelo método conhecido para o especialista dos materiais de partida conhecido como A-15. Na literatura, a desprotonação de ésteres de A-15 com uma base como diisopropilamide amida de lítio (LDA) e da reação correspondente com eletrófilos, tais como o tipo de R0-X (X = Br, por exemplo, I, Otos , OTf, etc) para descrever A-16 (Williams et al. J. Org. Chem 1980, 45, 5082, Shiner et al. J. Am. Chem Soc. 1981 103, 436, Xia et al. Org . Lett. 2005, 7, 1315). Uma implementação do A-16 pode fazer com um a-

gente redutor, por exemplo, um hidreto tal como sódio ou borohidreto de lítio, cianoborohidreto de sódio, sódiotriacetoxiboridrido, hidreto diisobutilaluminio, lítio tricolor (sec-butílico) borohidreto (L-Selectride ®) ou hidreto de alumínio lítio, opcionalmente, na presença de ácidos de Lewis, como ZnCl2, Ni (OAc) 2 e CoCl 2 e métodos Ketalspaltung pela pessoa qualificada, através de desproteção feito ácidos. Onde X é selecionado do grupo alquila, alquila/ alquilideno/com arila ou alquila (saturados e insaturados alquilideno) substituído. A formação Schütz, grupo hidroxila, métodos conhecidos dos peritos, por exemplo, a reação com alquil vinil éteres, leva à correspondente alquila-etil-eter α-A-17.

Estruturas da fórmula A-18 podem ser obtidas pela reação de cetonas com aminas para produzir A-17 e ácido reagentes ZH. ZH reagentes adequados são, por exemplo, cianeto de hidrogênio, 1,2,3-triazol, benzotriazol ou pirazol.

Uma forma particularmente preferida de nitrilas é a reação de cetonas com cianeto de metal e a amina correspondente na presença de ácido, de preferência em um álcool, em temperaturas de - 40 a 60 ° C, de preferência em temperatura ambiente com metal alcalino cianeto em metanol.

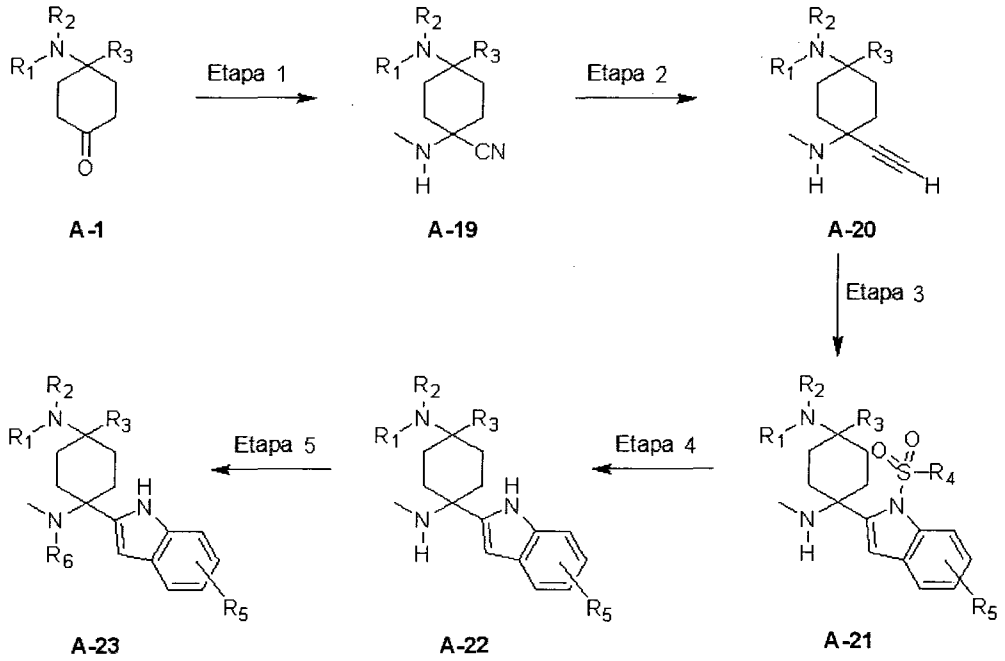
Outra forma particularmente preferida de nitrilas é a reação de cetonas com 1,2,3-triazol e da amina correspondente na presença de água, de preferência usando uma armadilha de água a uma temperatura elevada em um material inerte ou usando peneira molecular ou outro dessecante. Analógico pode ser análogo com benzotriazol ou importação de pirazol ou do grupo Triazol.

A introdução do radical R3 pode ser por substituição de grupos adequado deixando Z, como é descrito na A-2, A-3.

Compostos da fórmula A 18 de acetais correspondentes, ou seus sais, conhecida pelos métodos do especialista utilizando ácidos são liberados pela desproteção. Este PG é selecionado do grupo conhecido do grupo acetal ,grupos de proteção dos grupos hidroxila, tais como □-grupo Alquiloxietileter proteção.

e) Síntese de 4-Indolilciclohexano-1,4-diamina

Método 1:



Etapa 1:

O grupo cetona pode ser conhecido a partir dos métodos da literatura, em particular a utilização do treinamento para a síntese de referências A-1 para transferência em Monometilaminonitril.

Etapa 2:

Aminonitriles A-19 pode ser correspondente com compostos organometálicos, compostos organo de preferência invenção Grignard, de preferência em éteres, de preferência em temperatura ambiente, transferir Alkinderivate A-20. Os compostos organometálicos ou estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas por métodos conhecidos.

Etapa 3:

Os derivados acetilénicos A-20 podem ser preparado por F. et al Messina. / Convict Tetrahedron: Assimetria 11 (2000) 1681-1685 em derivados protegido do indol A-21.

Etapa 4:

Os derivados de indol A-21 podem ser preparados por métodos da literatura (ver Grupos de protecção em Síntese Orgânica pela GM Peter wuts implementar, Theodora W. Greene, WileyBlackwell; 4 ª Edição) derivados de indol para A-22.

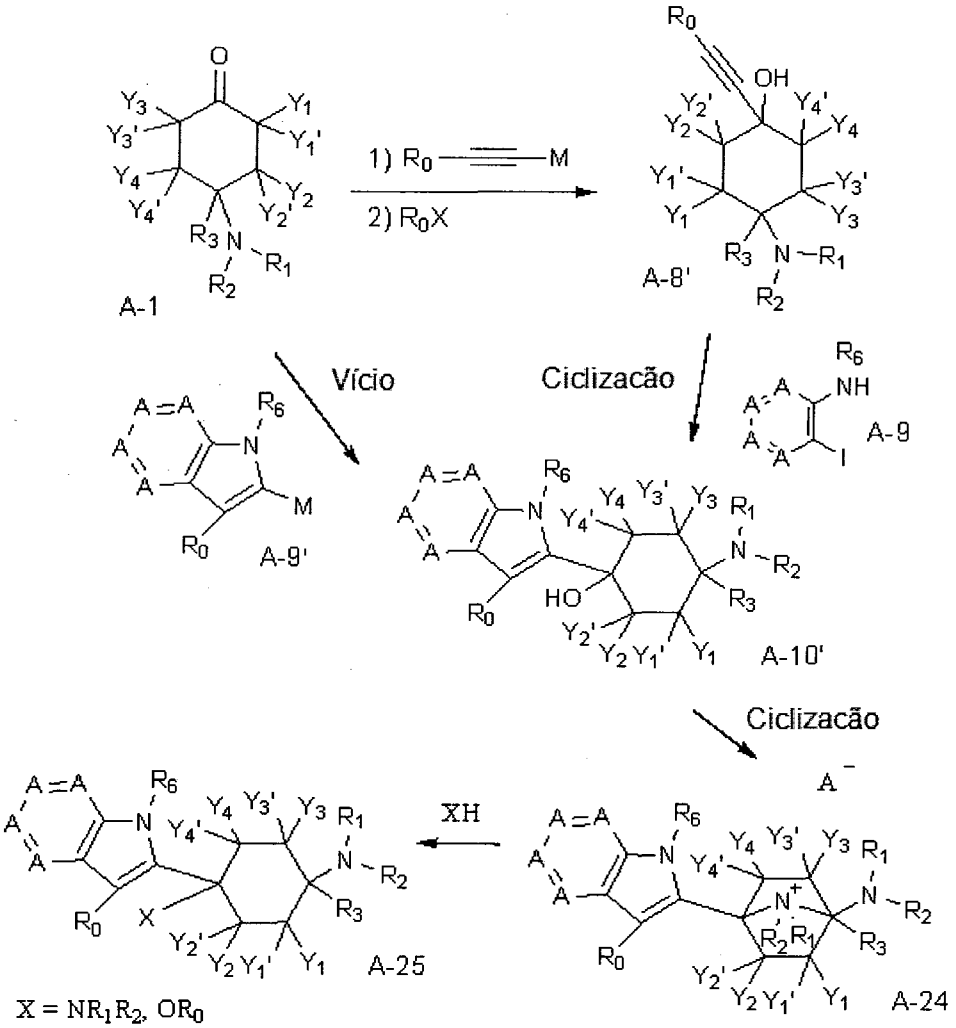
Etapa 5:

Os derivados de indol A-22 podem ser preparados por si só, para condenar os métodos conhecido pelo perito em amidas A-23. Com a implementação da A-22 com um ácido carboxílico com a adição de um reagente de acoplamento, por exemplo carbonildiimidazol.

Os derivados de indol A-22 podem ser preparados por si só, para condenar os métodos do especialista conhecido em sulfonamidas A-23. Por exemplo, com a implementação da A-22 com um cloreto de sulfonila com a adição de uma base como a trietilamina.

Os derivados de indol A-22 podem ser preparados por si só, para condenar os métodos conhecido pelo perito em aminas A-23. Por exemplo, com a implementação da A-22 com um aldeído com a adição de um agente redutor, por exemplo borohidreto de sódio.

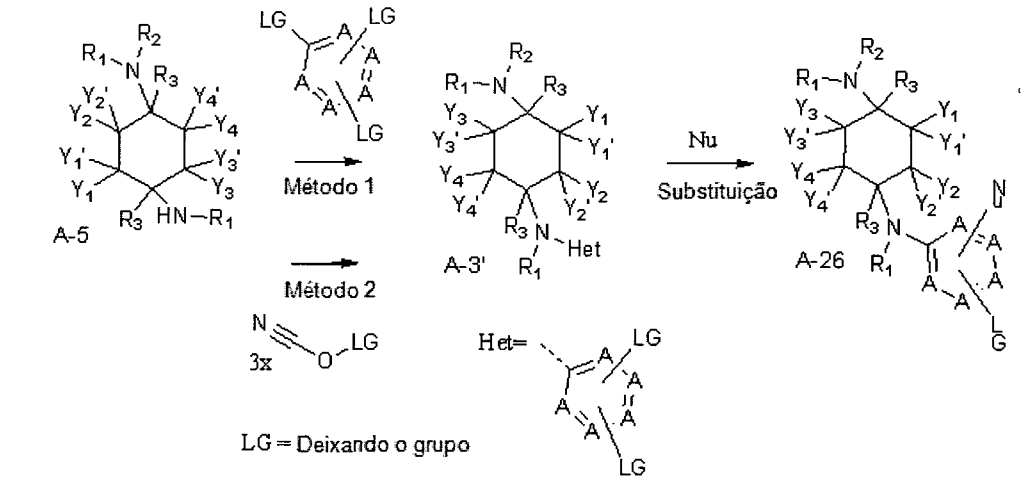
Método 2:

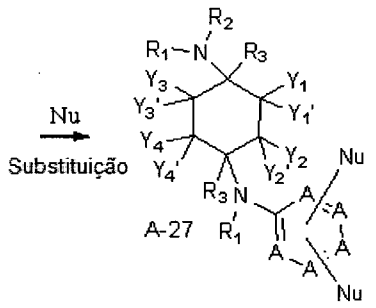


A substituição de cyclohexanamine tipo A-25 pode ficar de fora da matéria-prima A-1 sintetizada pela reação com alcinos metalados. A implementação do carbinols A-8 e A-9 para substituir 4 Alquiloxiciclohexano-1 aminas do tipo A-10 "pode, em solventes orgânicos tais como tetrahidrofurano, dimetilformamida, benzeno, tolueno, xileno, dimetoxietano ou éter dietileno dimetil-glicol, em presença de uma base inorgânica, por exemplo, sódio, potássio ou carbonato de césio ou de potássio, na presença de $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(MeCN)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ ou [1,3-bis (2,6 -diisopropilfenil)] imidazol-2-ilideno - (3-clorpiridil), paládio (II), cloreto (PEPPSI ®), opcionalmente na presença de ligantes adicionais, tais como trifenil, o tri-tolil, triciclohexil ou t-tri- butilfosfine, opcionalmente na presença de catalisadores de transferência de fase, por exemplo, tetra-n-butilamonioclorido, realizado iodeto de tetra-n-butilamoniohidroxido ou tetra-n-butilamonio e esquentado a tempera-

turas entre 60 ° C e 180 ° C. Alternativamente, uma reação de material heterociclos metalatado A-9 ', com A-1 a partir de solventes orgânicos a temperaturas entre 25 ° C e -100 ° C a carbinols do tipo A 10 de chumbo ". A ciclização posterior de A-10 "para o sal de amônio A-24 pode ocorrer em solventes orgânicos, na presença de agentes de fluoração a temperaturas entre 25 ° C e -100 ° C. A abertura do sal A-24 com a presente invenção substituído ciclohexanamina do tipo A-25 com nucleófilos adequados ou sem mesmo na presença de solventes orgânicos a temperaturas entre 0 ° C e 180 ° C, também esquentados.

f) Síntese de N-heteroarilo-1 ,4-diamina





A substituição de Cyclohexanamine tipo A-26 e A-27 pode ser sintetizada a partir de matérias-primas A-5. Pela reação de heterociclos (método 1) ou cianatos (Método 2), com adequados grupos saintes (por exemplo, com a LG = Cl ou 4-OMe-C_6H_4), o intermediário receberá A-3. Os restantes grupos podem ser gradualmente substituído) por nucleófilos adequados (Nu e obtemos o ciclohexanamine inventivo substituídos do tipo A-26 e A-27.

g) Precursores

Os compostos da fórmula geral A-1 e A-15 ou são comercialmente disponíveis ou a sua preparação é conhecida da arte prévia, ou deve ser inferida de uma forma óbvia para o perito do estado da arte. Particularmente relevantes são, as citações seguintes:

Jirkovsky et al. J. Heterocycl. Chem, 12, 1975, 937-940; Beck et al., J. Chem. Soc. Perkin 1, 1992, 813-822; Shinada et al. Tetrahedron Lett., 39, 1996, 7099-7102, Jardim et al. Tetrahedron, 58, de 2002, de 8399-8412; Lednice et al. J. Med. Chem, 23, 1980, 424-430; Bandini et al. J. Org. Chem 67, 15, 2002, 5386-5389, Davis et al. J.Med.Chem. 35, 1, 1992, 177-184; Yamagishi et al. J.Med.Chem. 35, 11, 1992, 2085-2094; Gleave et al.; Bio-org.Med.Chem.Lett. 8, 10, 1998, 1231-1236; Sandmeyer, Helv.Chim.Acta, 2, 1919, 239, Katz et al. J. Med. Chem 31, 6, 1988, 1244-1250; Bac et al. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2819, Ma et al. J. Org. Chem 2001, 66, 4525, Kato et al. J. Chem Flúor 1999, 1, 1999, 5-8

Para mais detalhes pode referir-se a síntese de novos compostos em WO2002/090317, WO2002/90330, WO2003/008370, WO2003/008731, WO2003/080557, WO2004/043899, WO2004/043900, WO2004/043902, WO2004/043909, WO2004/043949, WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2005/110970, WO2005/110971, WO2005/110973, WO2005/110974, WO2005/110975, WO2005/110976, WO2005/110977, WO2006/018184, WO2006/108565, WO2007/079927, WO2007/079928, WO2007/079930, WO2007/079931, WO2007/124903, WO2008/009415 e WO2008/009416.

Exemplos

Os exemplos seguintes ilustram a invenção, mas não devem ser interpretadas restritivamente.

Os rendimentos dos compostos preparados, não são otimizados. Todas as temperaturas são corrigidas. A expressão "Éter" significa éter etílico ", acetato de etila EE" e metano DCM 'dicloro. O termo "equivalente" significa equivalenteStoffmenge "mp ponto de fusão" ou intervalo de fusão, "dec" decomposição ", RT temperatura ambiente" abs ". Absoluto (sem á-

gua), rac. Racêmica" conc ". focalizado, "min" minutos "h" horas, "d" dias ", Vol% do volume", "% m" por cento de massa, e "M" é uma indicação da concentração em mol/l.

Como fase estacionária para cromatografia em coluna de sílica gel foi 60 (0040-0063 mm) de E. Merck, Darmstadt, são utilizados. A camada fina estudos cromatográficos foram sub-camada com placas de HPTLC, gel de sílica 60 F 254, do E. Merck, Darmstadt. As razões de mistura de eluentes para estudos cromatográficos são sempre dadas em volume/volume.

Exemplo 1:

1 - (imino (1-metil-1H-indol-2-il) metil)-N1, N1, N4, N4-tetrametil-4-fenilciclohexane diamino-1 ,4-bis (2-hyidroxipropane-1, 2,3 -tricarboxilato)

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

Uma mistura de metanol (50 ml) e água (50 ml) foi com ácido clorídrico (37%, 0,2 ml acidificado) e sob o gelo frio e mexendo com uma dimetilamina aquosa (40%, 11,5 mL, 91 mmol). Posteriormente, a solução para o 4-dimetilamino-4-fenil-cicloexanona (2,17 g, 10 mmol) e KCN (1,6 g, 24,6 mmol). Após 15 min de uma solução clara foi formado. O resfriamento do gelo foi removido e a mistura é agitada 2,5 h na temperatura ambiente, e após cerca de 1 h para precipitar um sólido branco começou. Para completar a precipitação de gelo através da abordagem de refrigeração por 1 h foi levado novamente para cerca de 0 ° C. O precipitado foi separado por uma frita e a vácuo a uma temperatura do banho de 40 ° C secas. Isso deu um composto , mistura de diastereoisômeros em um rendimento de 1,83 g (67%) e com um ponto de fusão de 82-92 ° C.

13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ ppm: 29.3*, 30.2, 31.2, 37.7, 38.2, 39.9, 58.4*, 60.2, 62.4*, 118.7, 119.0, 126.8, 127.4, 127.7, 128.0, 136.2*, 137.7*

* Sinais Ampliada

b) 1-[Imino-(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-N,N,N',N'-tetrametil-4-fenil-ciclohexan-1,4-diamin [diastereoisômeros [não-polar e polar diastereoisômeros]

Devido a exclusão de umidade de 0 ° C a uma solução de n-butil lítio (2,5 N, em n-hexano, 4 ml, 10 mmol) em THF seco (10 ml) de n-

metilindol [1,31 g, 10 mmol, dissolvido em THF seco (10 ml)], dado. A abordagem foi de 60 min, mantendo a refrigeração e agitado, por cerca de 10 min, um sólido começou a precipitar. Depois que se seguiu a adição de uma mistura de diastereoisômeros da etapa anterior [1,33 g, 5 mmol, dissolvido em THF seco (10 ml)] em 10 minutos. Após a adição do resfriamento foi removido e a mistura agitada, após atingir a temperatura ambiente durante 18 horas. - O work-up foi a abordagem cautelosa com uma mistura de THF (5 ml) e água (1ml) são adicionados. Foram então adicionados à mistura de solução saturada de NaCl (30 ml). A fase orgânica foi separada, a fase aquosa extraida com acetato de etila (4 x 20 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos em MgSO4 e depois secados. O resíduo resultante (2,7 g) foi purificado por cromatografia ml [de sílica gel 60 G (10 g), acetato de etila (100 ml), acetato de etila/etanol 1: 1 (100), EtOH] 50 ml. Os diastereoisômeros não-polar foi obtido um rendimento de 26% (526 mg), a diastereoisômeros polar em um rendimento de 32% (650 mg).

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

O diastereoisômero não-polar (230 mg, 0,61 mmol) foi dissolvido em propano-2-ol (5 ml) dissolvido no calor da ebulição com uma solução quente de ácido cítrico [382 mg, 2 mmol, em propano-2-ol (4 ml)], foram adicionados. No resfriamento da solução na temperatura ambiente, um precipitado cfoi formado. A abordagem foi a de completar a precipitação durante 20 h a 5 ° C, em seguida, o sólido foi separado por uma frita e seca. O Biscitrato foi obtido como um sólido vítreo em um rendimento de 310 mg (64%).

13C NMR (101 MHz, DMSO-D6) δ □ppm: 25.5 (Propan-2-ol), 26.9, 27.4, 30.9, 37.5, 38.1, 43.3, 62.0 (Propan-2-ol?), 62.7, 66.1*, 71.9, 101.3*, 110.1, 119.7, 120.7, 122.1, 126.3, 128.6, 128.8, 132.1*, 137.0, 137.3, 171.2, 173.5, 175.5

* Sinais altamente ampliadas

Exemplo 2:

(4-dimetilamino-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-(1-metil-1H-indol-2-il)metanon (diastereoisômeros não polares)

Durante a síntese de compostos do exemplo 6, etapa b) foi reduzido, a conexão analógica como mistura não-polar, esta (680 mg) com 2N HCl (20 ml) e agitadas durante 18 h na temperatura ambiente. Foi reduzido a um sólido. Para workup, a mistura de reação à temperatura ambiente com 2N NaOH (30 ml) como base. A fase aquosa foi extraida com acetato de etila (3 x 10 ml). Os extratos orgânicos foi adicionado com MgSO4 e depois secados. Tentativas de recristalização do produto bruto efectuadas (a partir de acetato de etila e DMSO) não resultou em separação da impureza. Parte do produto bruto foi obtido por cromatografia [sílica gel 60 G (10 g), ciclohexano / acetato de etila 2: 8 (100 ml)] purificada. O composto principal foi isolado com um ponto de fusão 212-218 ° C, no valor de 59 mg.13C NMR (101 MHz, CDCl3) □δ ppm: 24.6, 26.4*, 29.9, 32.3, 37.9, 45.6, 59.9* 67.6, 110.1, 110.6, 120.3, 122.7, 124.9, 125.8, 126.5, 127.3, 127.6, 134.4, 138.2*, 138.9, 198.2 *sinais ampliadas

Exemplo 3:

1-(Imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N1,N1,N4,N4-tetrametil-4-phenilciclohexano-1,4-diamin bis(2-hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilat)(diastereoisômeros mais polares)

O diastereoisômeros mais polar do exemplo 1, a etapa b) (248 mg, 0,66 mmol) foi dissolvido em propano-2-ol (5 ml) dissolvido no calor da ebulição com uma solução quente de ácido cítrico [382 mg, 2 mmol, foram adicionados em quente propano-2-ol (4 ml)]. No resfriamento da solução na temperatura ambiente, um precipitado foi reduzido, para completar a precipitação durante 20 h em 5 ° C, em seguida, o sólido foi separado por uma frita e seca. O citrato foi obtido em um rendimento de 380 mg (73%, ponto de fusão entre 80 ° C) como Biscitrato.

13C NMR (101 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 24.0, 25.4 (Propan-2-ol), 28.1, 31.4, 37.4, 37.5, 43.4, 62.0, 64.4 (Propan-2-ol), 67.8, 71.8, 103.4, 110.2, 119.7, 121.0, 122.4, 126.2, 128.8, 129.2, 129.3, 130.2, 136.2, 137.8, 170.9, 171.2, 175.6

Exemplo 4:

(1,4-Bis-dimetilamino-4-fenilciclohexyl)-(1-metil-1H-indol-2-

il)methanon (diastereoisômeros não-polar)

O exemplo do composto 1 (250 mg, 0,62 mmol) foi adicionado com 2N HCl (10 ml) e agitado durante 3 h na temperatura ambiente e 1 hora a 50 ° C (temperatura do banho). Durante a reação foi reduzido. - Para trabalhar até a mistura de reação à temperatura ambiente, foi neutralizado com K2CO3 e, em seguida, com 2N NaOH ml (1) feito estritamente de base. A fase aquosa com acetato de etila (extraído 3 x 10 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos com MgSO4 e depois secados. O resíduo resultante (240 mg) purificado por cromatografia [sílica gel 60 G (10 g) foi, de ciclohexano / acetato de etila 1: 1 (100 ml)]. O composto título foi separado do produto de origem ainda existentes e um rendimento de 120 mg (48%), com um ponto de fusão 165-169 ° C (após a recristalização a partir do etanol) foram obtidos.

13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ ppm: 24.2, 30.2, 32.3, 37.9, 38.8, 59.0, 69.6, 110.1, 111.5, 120.3, 122.9, 125.0, 125.8, 126.3, 126.8, 127.4, 134.8, 139.0, 139.3, 198.9

Exemplo 5:

(1,4-Bis-dimetilamino-4-phenilciclohexil)-(1-metil-1H-indol-2-il)methanon (diastereoisômeros mais polar)

O composto da amostra 3 (360 mg, 0,9 mmol) foi adicionado com 2N HCl (10 ml) e foi agitado durante 4 h, a 70 ° C (temperatura do banho). - Para trabalhar até a mistura de reação à temperatura ambiente foi inicialmente neutralizado com K2CO3 e com 2N NaOH (1 ml) feitas estritamente de base. A fase aquosa com acetato de etila (extraído 3 x 10 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos com MgSO4 e depois secados. O resíduo resultante (240 mg) foi purificado por cromatografia [sílica gel 60 G (10 g), ciclohexano/acetato de etila 1: 1 (150 ml), acetato de etila (50 ml)]. O composto principal em um rendimento de 234 mg (65%), com um ponto de fusão 109-111 ° C (após a recristalização do propan-2-ol isolados).

13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ ppm: 25.2, 29.8, 32.5, 38.3, 38.5, 61.8, 69.7, 110.2, 111.7, 120.3, 122.9, 125.1, 125.8, 126.5, 127.8, 127.9, 133.7, 136.8, 139.2, 198.4

Exemplo 6:

4-(Imino(1-metil-1H-indol-2-il)metil)-N,N-dimetil-1-fenil-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexanamine (diastereoisômeros mais polar)

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

Foi misturado metanol (50 ml) e água (50 ml) com ácido clorídrico (37%, 0,2 ml acidificado) e sob o gelo frio e mexendo com pirrolidina (7,5 ml, 91 mmol). Foi então adicionado à solução de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (2,17 g, 10 mmol). A fim de alcançar uma solução completa de cetona, a mistura foi agitada por 10 min. Então veio a adição de KCN (1,6 g, 24,6 mmol). O resfriamento do gelo foi removido e a mistura é agitada durante 2 d a temperatura ambiente, com sólido branco precipitado. Para completar a precipitação da abordagem 1 h de resfriamento com gelo foi novamente discutido em cerca de 0 ° C. O precipitado foi separado por uma frita a vácuo a uma temperatura do banho de 40 ° C secas. Foi uma mistura de diasteroisómeros e obtido o composto em um rendimento de 2,7 g (90%) e com um ponto de fusão 136-142 ° C.

AS 09460: 13C NMR (101 MHz, CDCl3) δ □ppm: 23.4, 23.5, 29.1*, 31.4, 32.3*, 37.7, 38.2, 48.0, 48.1, 58.8*, 60.3*, 61.8*. 62.2*, 119.7, 120.0, 126.7, 126.8, 127.4, 127.7, 127.9, 136.4*, 137.5*

*sinais alargados

b) 4 - (imino (1-metil-1H-indol-2-il-metil))-N, N-dimetil-1-fenil-4-(pirrolidina-1-il) cyclohexanamin (diastereoisômeros polar)

Foi excluida a umidade de 0 ° C a uma solução de n-butil lítio (2,5 N, em n-hexano, 4 ml, 10 mmol) em THF seco (10 ml) de N-metilindol [1,31 g, 10 mmol, dissolvido em THF seco (10 ml)], dado. A abordagem foi de 60 min, mantendo a refrigeração agitado e, após cerca de 10 min de um sólido começou a precipitar. Posteriormente, a adição da mistura de diastereoisômeros da etapa anterior [1,49 g, 5 mmol dissolvidos em THF seco (20 ml)], no prazo de 20 min. Após a adição do resfriamento foi removido e a mistura é agitada na temperatura ambiente durante 18h mais. - Para trabalhar acima, o lote foi cuidadosamente com uma mistura de THF (5 ml) e água (1ml) são adicionados. Foi então adicionados à mistura de solução satu-

rada de NaCl (30 ml). A fase orgânica foi separada, a fase aquosa com acetato de etila (extraído 4 x 20 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos em MgSO4 e depois secados. O resíduo resultante (2,78 g) foi purificado por cromatografia [sílica gel 60 G (10 g), acetato de etila (200 ml), acetato de etila/etanol 1: 1 (50 ml)]. Os diastereoisômeros mais polar poderia, assim, a um rendimento de 6% (140 mg) foi isolado como uma massa viscosa. O diastereoisômero não-polar foi obtida como uma mistura.

13C NMR (101 MHz, CDCl3) □δ□ppm: 24.2, 26.0, 29.8, 31.7, 38.2, 44.9, 61.3, 64.2, 104.9, 109.8, 119.9, 121.4, 122.7, 126.5, 127.0, 127.6, 127.7, 137.0, 137.3, 138.3, 175.2

Exemplo 7:

(4-dimetilamino-4-fenil-1-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-(1-metil-1H-indol-2-il)metanon (diastereoisômeros mais polar)

O composto do exemplo 6, etapa b) (99 mg, 0,23 mmol) foi adicionado com 2N HCl (3 ml) e agitadas por 18 h em temperatura ambiente. Imediatamente após a adição do ácido começou uma cor alaranjada da solução. - Para trabalhar até a mistura de reação à temperatura ambiente com 2N NaOH (5 ml foi feita) de base. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x extraídos 10 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos mais MgSO4 e depois secados. O resíduo resultante (84 mg) foi purificado por cromatografia [sílica gel 60 G (10 g), acetato de etila (120 ml)]. O composto título foi isolado em um rendimento de 68 mg (68%), com um ponto de fusão de 134 ° C.

13C NMR (101 MHz, CDCl3) □δ ppm: 24.1, 26.3*, 29.9, 32.4, 38.3, 45.3, 61.6*, 67.9, 110.2, 111.1, 120.3, 122.9, 125.0, 125.9, 126.5, 127.8, 127.9, 134.1, 136.9*, 139.1, 198.1

*sinais alargados

Exemplo 8:

N N, N'-trimetil-1 ,4-difenil-ciclohexano-1 ,4-diamina (diastereómero não polares)

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

Para uma solução C resfriado a 0 ° de ácido clorídrico 4N (3,75

mL) e metanol (2,25 mL) foi de 40% metilamina aquosa (8,7 mL, 69 mmol) e 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanone (3,13 g, 14,4 mmol) , dissolvido em metanol (15 mL) dada. Posteriormente, a reação foi misturado com cianeto de potássio (2,25 g, 34 mmol) foi adicionado e agitado por 5 d em temperatura ambiente. Para trabalhar a mistura com água (60 mL) foram adicionados com éter (3 x 50 mL) extraída. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e evaporado no vácuo. concentrado.

Rendimento: 3,48 g (94%), mistura diastereoméricos

1H-RMN (DMSO-d6): 1.31 (1 H, m), 1.64 (1 H, m), 1,79 (H 2, m), 1.93 (6 H, d), 2.03 (2 H, m); 2:22 y 2.34 (3 H, dd), 2.77 (1 H, m), 2,63 y 2,77 (1 H, m), 7.33 (5 H, m).

b) N,N,N'-Trimetil-1,4-difenil-ciclohexano-1,4-diamina (diastereomeros não polares)

Fenilltio (8,4 mL, 15 mmol, 1,8 solução M em éter dibutílico) foi apresentado no âmbito de argônio e em gotas a temperatura ambiente com uma solução de mistura de diasteroisômeros do estágio anteriormente (1,29 g, 5 mmol) em éter etílico (15 mL) foi adicionado. Na solução de reação aquecida a 35 ° C e um sólido precipitou. A mistura foi fervida por 30 minutos sob refluxo (banho a 50 ° C), depois em um banho de gelo (00-10 ° C) com 20% de solução aquosa de NH4Cl (10 hidrolisada mL) e separada da fase orgânica. A fase aquosa foi extraída com éter (2x 30 mL). As soluções combinadas orgânicas foram secas sobre Na2SO4 e evaporado no vácuo concentrado.

O resíduo foi separado por cromatografia flash (50 g de sílica gel) com clorofórmio / metanol (20:1□9:1□1:1 + 1 % TEA).

Rendimento: 283 mg (18%) diastereoisômero não-polar, o petróleo

1H-RMN (DMSO-d6): 1.64 (2 H, m), 1.86 (3 H, s), 1,92 (6 H, s), 2,09 (6 H, m), 7.25 (2 H, m); 7:35 (6 H, m), 7.49 (2 H, m).

Exemplo 9:

N, N, N'-trimetil-1 ,4-difenil-ciclohexano-1 ,4-diamina (diastereoisômero polar)

Por exemplo, a purificação do composto de 8 passos b) foi também o diastereoisômero digital polar pode ser isolado.

Rendimento: 306 mg (20%) diastereoisômero polar.

1H-NMR (DMSO-d6): 1.47 (2 H, m); 1.87 (5 H, m); 1.95 (6 H, s); 2.13 (4 H, m); 7.10 (1 H, m); 7.23 (5 H, m); 7.34 (4 H, m).

Exemplo 10:

N, N, N ', N'-tetra-metil-1 ,4-difenil-ciclohexano-1 ,4-diamina (diastereoisômero não-polar)

Uma solução do composto do exemplo 8 (242 mg, 0,78 mmol) e formalina (1,1 mL de solução aquosa 37%) em acetonitrila (10 mL) foi adicionado em porções de sódio (200 mg, 3,2 mmol) e 45 min à temperatura ambiente. Foi então concentrada. Ácido acético até reação neutra foi adicionado e agitado por 45 min à temperatura ambiente.

Para propedêutica, o dissolvente foi removido a vácuo, o resíduo em 2N NaOH (10 mL) e depois com éter (3 x 10 mL). A solução orgânica foi seca com Na2SO4 e concentrada no vácuo concentrado. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia flash com CHCl 3/MeOH (1:1).

Rendimento: 230 mg (92%)

Ponto de derretimento: 117-118 ° C

1H-NMR (DMSO-d6): 1.76 (4 H); 1.96 (12 H, s); 2.28 (4 H, breit); 7.15 (2 H, m); 7.27 (8 H, m).

Exemplo 11:

N, N, N ', N'-tetra-metil-1 ,4-difenil-ciclohexano-1 ,4-diamina (diastereoisômero polar)

Uma solução do composto do exemplo, 9, a etapa b) (223 mg, 0,72 mmol) e formalina (1,0 mL de solução aquosa 37%) em acetonitrila (10 mL) foi adicionado em porções borohidreto sódiociano (mg 182, 2,9 mmol) e 45 min na temperatura ambiente. Foi então concentrada. O ácido acético até a reação neutra são adicionados e agitados por 45 minutos em temperatura ambiente.

Para o diagnóstico diferencial, o solvente a vácuo foiremovido, o resíduo em 2N NaOH (10 mL) e depois com éter (3x 10 mL). A solução or-

gânica foi seca com Na2SO4 e concentrada no vácuo.. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia flash com CHCl 3/MeOH (9:1).

Rendimento: 160 mg (69%)

Ponto de derretimento: 197-198 ° C

1H-NMR (CD3OD): 1.47 (4 H, d); 1.91 (12 H, s); 2.75 (4 H, d); 7.32 (2 H, m); 7.46 (8 H, m).

Exemplo 12:

1-benzil-N, N, N ', N'-tetrametil-4-ciclohexano-fenil-1 ,4-diamina (diastereoisômero não-polar)

a) 1,4-bis-dimetilamino-4-fenil-cyclohexanecarbonitrile

Para uma mistura de 4N ácido clorídrico (14 mL) e metanol (5 mL) foi resfriada em uma soluçãode dimetilamina 40% aquosa (14 mL, 110,5 mmol), 4-dimetilamino-4-fenil - ciclo-hexanone (5,00 g, 23,04 mmol) e cianeto de potássio (3,60 g, 55,3 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada durante 2 dias, à temperatura ambiente e depois foi adicionado água (200 ml) com éter (4 x 150 mL). Depois da evaporização a solução do resíduo em diclorometano (200 mL) foram coletadas e secas com sulfato de magnésio durante a noite, filtrada e o solvente no vácuo removido. O nitrila foi obtido como um óleo que se cristalizou completamente.

Rendimento: 5,87 g (90%)

1H-NMR (DMSO-d6): 1.36 (1H, m); 1.61 (1 H, m); 1.61 (2 H, m); 1.92 (8 H, m); 2.16 (4 H, m); 2.28 (3 H, s); 2.44 (1 H, m); 2.59 (1 H, m); 7.35 (5 H, m)

b) Z1-benzil-N, N, N ', N'-tetrametil-4-ciclohexano-fenil-1 ,4-diamina (diastereoisômero não-polar)

Para o composto título da etapa anterior (5,84 g, 20,5 mmol) em THF (115 ml) sob o gelo de resfriamento e cloreto de 2M benzilmagnesio em gotas (36 mL, 71,57 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi lavada com solução a 20% de cloreto de amônio (15 mL) e água (10 mL) e éter etílico (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 mL). Solução de NaCl (50 mL), seca com Na2SO4, filtrado e concentrado sob vácuo concentrado.

O resíduo foi purificado por cromatografia flash com cicloexano/acetato de etila (1:1).

Rendimento: 770 mg (11%) diastereoisômero não-polar

1H-NMR (DMSO-d6): 1.57 (4 H, m); 1.72 (2 H, m); 1.79 (6 H, s); 2.19 (6 H, s); 2.23 (2 H, m); 2.63 (2 H, s); 7.26 (10 H, m).

Exemplo 13:

1-Bencilo-N,N,N',N'-tetrametil-4-fenil-ciclohexan-1,4-diamina (diastereomeros polares)

Durante a purificação da amostra composta do passo 12 b) foi também o diastereoisômero digital polar foi isolado.

O resíduo foi purificado por cromatografia flash com cicloexano/acetato etílico (1:1). O diastereoisômero não-polar foi obtido limpo. O diastereoisômero polar foi isolado e novamente contaminada por cromatografia flash com acetonitrila/ Methanol/1N NH4Cl (09:01:01) limpos.

Rendimento: 600 mg (9%) diastereoisômero polar

1H-NMR (DMSO-d6): 0.88 (2 H, t); 1.70 (2 H, m); 1.85 (6 H, s); 1.90 (2 H, m); 2.14 (2 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.48 (2 H, s); 7. 00 (6 H, m); 7.18 (4 H, m).

13C-NMR (DMSO-d6): 27.1; 28.6; 36.3; 36.8; 37.8; 57.0; 60.5; 125.2; 125.8; 127.1; 127.2; 130.2; 136.9; 138.7.

Exemplo 14

4-metoxi-4-(3 - (metoxyimetil)-1H-indol-2-il)-N, fenilciclohexanamine N-dimetil-1-2 hidroxipropane-1 ,2,3-tricarboxilate

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

Para uma solução 2,5 M de butil-lítio em hexano (8,4 mL, 21,0 mmol) foi adicionado a -30 ° C, sob argônio Metil-propargil-eter (1,47 g, 21,0 mmol) dissolvido em abs. THF (15 mL), gota a gota. Então, a -30 ° C uma solução de 4-dimetilamino-4, fenil -hexanone ciclo (4,34 g, 20,0 mmol) em ABS. THF (20 mL) e brometo de lítio (0,87 g, 10 mmol) dissolvido em abs. THF (2,5 mL) foi adicionado. A mistura foi aquecida até -5 ° C, gota a gota, tratados com uma solução de iodeto de metila (4,25 g, 30 mmol) em abs. DMSO (25 mL) e agitado por 2 horas a 50 ° C. Para trabalhar a mistura de

reação foi um banho de gelo-água de refrigeração (30 mL) foi adicionado com ciclo-hexano (4 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com 20% de solução aquosa de cloreto de amônio, secas com Na2SO4 e concentrada no vácuo. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia flash com CHCl 3/MeOH (20:1).

Rendimento: 2,34 g (39%)

RMN 1H (DMSO-d6): 1,57 (2 H, m), 1,96 (10 h, m), 2,25 (2 H, m), 3,18 (3H, s), 3,27 (3H, m), 04:05 (2 H, s), 7,37 (5 h, m).

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

2 iodoaniline (328 mg, 1,5 mmol), o composto título da etapa anterior (452 mg, 1,5 mmol) e carbonato de sódio (795 mg, 7,5 mmol) em abs. DMF (10 mL), sob argônio. O catalisador (PEPPSI □, 204 mg, 0,3 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada a 100 ° C por 24 horas. Para trabalhar em cima, a solução de reação negra sob vácuo. evapora-se, o resíduo foi dissolvido em CHCl3 e lavados com água. A fase orgânica foi seca com Na2SO4 e concentrada no vácuo. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia flash com CHCl 3/MeOH (20:1 □ 9:1).

Rendimento: 71 mg (12%)

RMN 1H (DMSO-d6): 1,62 (2 H, m), 2,22 (10 h, m), 2,63 (2 H, m), 3,00 (3H, s), 3,10 (3H, m), 04:46 (2 H, s), 6.95 (2 H, m), 7,28 (1H, d), 07:46 (6 h, m), 10,72 (1H, s).

c) 4-Metoxi-4-(3-(metooximetil)-1H-indol-2-yl)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina 2-hydroxipropano-1,2,3-tricarboxilato

O composto de título da etapa anterior (217 mg, 0,55 mmol) foi dissolvido em etanol quente (4 mL) e tratado com uma solução de ácido cítrico (106 mg, 0,55 mmol) em etanol quente (2 mL). Depois de duas horas parado no frigorífico e da adição de éter, o sólido resultante é filtrado e concentrado no vácuo, secas.

Rendimento: 165 mg (51%)

Ponto de derretimento: 184-186 ° C

1H-NMR (DMSO-d6): 1.61 (2 H, m); 2.22 (4 H, m); 2.37 (6 H, s); 2.52 (4 H, m); 3.01 (3 H, s); 3.08 (3 H, m); 4.45 (2 H, s); 6.99 (2 H, m); 7.25

(1 H, d); 7.50 (4 H, m); 7.65 (2 H, m); 10.73 (1 H, s).

Exemplo 15:

4 - (benziloxi) -4 - (3 - (metoximetil)-1H-indol-2-il)-N, N-dimetil-1-fenilciclohexanamine

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

Para uma solução 2,5 M de butil-lítio em hexano (2,1 mL, 5,2 mmol) foi adicionado a -30 ° C, sob argônio metilpropargileter (0,36 g, 5,2 mmol) dissolvido e THF (5 mL) em abs. , gota a gota. Então, a -30 ° C uma solução de 4-dimetilamino-4-phenylcyclohexanone (1,08 g, 5,0 mmol) em abs. THF (5 mL) e brometo de lítio (0,22 g, 2,5 mmol) dissolvido em abs. THF (2,0 mL) foi adicionado. A mistura foi aquecida até -5 ° C, tratada com gotas de uma solução de brometo de benzila (1,28 g, 7,5 mmol). DMSO (10 mL) em abs. e agitado por 2 horas a 50 ° C. Para trabalhar a mistura de reação foi um banho de gelo-água de refrigeração (10 mL) foi adicionado com ciclo-hexano (4 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com 20% de solução aquosa de cloreto de amônio, secas em Na2SO4 e concentrada no vácuo concentrado. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia flash com CHCl 3 / MeOH (40:1).

Rendimento: 541 mg (29%), compostos não-polares

1H-NMR (DMSO-d6): 1.67 (2 H, m); 1.94 (6 H, s); 2.04 (4 H, m); 2.30 (2 H, m); 3.19 (3 H, s); 4.09 (2 H, s); 4.60 (2 H, s); 7.31 (10 H, m).

b) 4-(benciloloxi)-4-(3-(metoximetilo)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina

2-acetilamino-iodanilino (359 mg, 1.37 mmol), o composto principal da etapa citada anteriormente (519 mg, 1.37 mmol) e carbonato de sódio (726 mg, 6.85 mmol) foram dissolvidos DMF (10 mL) em abs. com argônio. Em seguida foi adicionado o catalisador (PEPPSI, 190 mg, 0.28 mmol) e a solução foi misturada a 100 °C durante 24 h. Para a elaboração foi reduzida a solução de reação negra ao seco e no vácuo, o resíduo dissolvido em CHCl3 e lavado com água. A fase orgânica foi seca com Na2SO4 e reduzida no vácuo. O resto do resíduo foi limpo em seco por cromatografia flash com $CHCl_3$/ MeOH (50:1).

Rendimento: 210 mg (33 %)

1H-NMR (DMSO-d6): 1.67 (2 H, m); 1.61 (2 H, m); 2.10 (6 H, bs); 2.38 (2 H, m); 2.70 (2 H, m); 3.11 (3 H, s); 4.13 (2 H, s); 4.57 (2 H, s); 7.02 (2 H, m); 7.30 (12 H, m); 10.78 (1 H, s).

Exemplo16:

4-etoxi-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilciclohexanamina 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato

a) [4-etoxil-4-(3-metoxil-prop-1-inil)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amino

Em uma solução de butilitio em hexano (8.4 mL, 21.0 mmol) foi dissolvido a -30 °C em argonîo metil propargil éter (1.47 g, 21.0 mmol), THF (15 mL) em abs. , vertido gota a gota. Em seguida foi dissolvido a -30 °C uma solução de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanon (4.34 g, 20.0 mmol) THF (20 mL) em abs. e foi adicionado brometo de lítio (0.87 g, 10 mmol), em abs. THF (2.5 mL). A mistura de reação foi esquentada a -5 °C e foi adicionada gota a gota com uma mistura de etil iodide (4.68 g, 30 mmol) DMSO (30 mL) em abs. e foi misturado a 50 °C durante 2 h. Para a elaboração da mistura de reação foi adicionada água baixo um banho polar de refrigeração (30 mL) e foi extraída com ciclohexano (4 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aos 20 % de cloreto de amônio, seca em Na2SO4 e reduzido no vácuo. O resto do residuo foi limpo em seco com uma cromatografia flash com CHCl3/MeOH (20:1).

Rendimento: 3.92 g (62 %)

1H-NMR (DMSO-d6): 1.12 (3 H, t); 1.58 (2 H, m); 1.96 (10 H, m); 2.25 (2 H, m); 3.17 (3 H, s); 3.51 (2 H, q); 4.04 (2 H, s); 7.37 (5 H, m).

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

N-(2-iodo-fenil)-acetamido (522 mg, 2.0 mmol), o composto principal da etapa citada anteriormente (631 mg, 2.0 mmol) e carbonato de sódio (1.06 g, 10.0 mmol) foi dissolvida DMF (10 mL) em abs. com argônio. Em seguida foi adicionado o catalisador (PEPPSI, 272 mg, 0.4 mmol) e a solução foi misturada a 100 °C durante 24 h. Para a elaboração, a solução de reação foi reduzida até ser seco, no vácuo, o resíduo dissolvido em CHCl3 e lavado com água. A fase orgânica foi seca em Na2SO4 e reduzida no vácuo.

O resíduo restante foi limpo em seco por uma cromatografia flash com CHCl3/MeOH (50:1).

Rendimento: 249 mg (31 %)

1H-NMR (DMSO-d6): 1.11 (3 H, t); 1.61 (2 H, m); 1.99 (8 H, m); 2.19 (2 H, m); 2.48 (2 H, m); 3.12 (5 H, m); 4.53 (2 H, s); 6.99 (2 H, m); 7.27 (2 H, d); 7.47 (5 H, m); 10.61 (1 H, s).

c) 4-etoxil-4-(3-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-N,N-dimetil-1-fenilcicloexanamina 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato

O composto principal da etapa citada anteriormente (188 mg, 0.462 mmol) foi dissolvido em etanol quente (4 mL) e colocado em uma solução de ácido cítrico (89 mg, 0.462 mmol) em etanol quente (2 mL). Após de duas horas de estar no congelador e de adicionar éter, foi extraída a substancia sólida originada no vácuo e seco.

Rendimento: 152 mg (55 %)

Ponto de fusão: 166–167 °C

1H-NMR (DMSO-d6): 1.12 (3 H, t); 1.57 (2 H, m); 2.17-2.35 (10 H, m); 2.58 (4 H, m); 2.70 (2 H, m); 3.11 (3 H, m); 4.51 (2 H, s); 6.98 (2 H, m); 7.24 (2 H, d); 7.43 (4 H, m); 7.62 (2 H, m); 10.67 (1 H, s).

Exemplo 17:

N-((-4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil)metil)acetamida 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato

a) dimetil-(4-metileno-1-fenil-ciclohexil)-amino

Em argônio foi colocado tert-BuOK (0.550 g, 4.74 mmol). éter (10 mL) em abs. e adicionado brometo etil-trifenil-fosfônio (1.89 g, 4.74 mmol). Em seguida foi aquecido a 40 °C por 30 min. Depois de este tempo de reação foi dissolvido 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (1.00 g, 4.60 mmol), THF (10 mL) em abs., adicionado cuidadosamente gota a gota e a solução de reação foi aquecida a 50 °C durante 5 h. O suplemento da reação foi misturado durante a noite à temperatura ambiente e reduzido em seco e no vácuo. O resíduo foi colocado com dioxan (50 mL) e misturado com HCl/dioxan (5 mL). A substância sólida resultante foi extraída e lavada com éter. O hidroclorido isolado foi colocado basicamente com 2N NaOH e extra-

ído com diclorometano (2 x 80 mL). A fase orgânica foi seca em Na2SO4, filtrada e reduzida no vácuo.

Rendimento: 0.86 g (61 %)

1H-NMR (DMSO-d6): 1.82 (2 H, m); 1.99 (2 H, m); 2.30 (2 H, m); 2.43 (6 H, d); 3.01 (2 H, m); 4.67 (2 H, s); 7.55 (3 H, m); 7.72 (2 H, m).

b) 4-dimetilamino-1-metil-4-fenil-ciclohexancarbonitril

R-R-cobalto-(II)- complexo Salen(Jacobsens Ligand, 26.0 mg, 0.04 mmol) foi dissolvido em diclormetano (5 mL), e se colocou com ácido acético (29 µL, 0.08 mmol, 2 eq.) foi mexido durante 30 min em um frasco aberto. Em seguida o suplemento foi reduzido em vácuo e deixado aparte o excedente de ácido acético azeotropo com toluol. O catalisador cobalto-(III) elaborado foi colocado em argônio com etanol (5 mL) em abs. depois de 2 min. resultou o uso do composto principal da etapa citada anteriormente, (0.860 g, 3.99 mmol) dissolvido em etanol (8 mL), p-toluenosulfonilcianido (714 mg, 5.58 mmol) seguido de fenil silano (0.49 mL, 3.99 mmol). Posteriormente foi adicionado novamente etanol (5 mL) e a solução de reação foi misturada durante 3 d a temperatura ambiente. O suplemento foi reduzido até estar seco e no vácuo e o resíduo foi limpo em seco com a cromatografia flash (2 x gel de sílice normal e 1 x gel de sílice ultrafino) com acetato de etilo. Outras investigações têm dado como resultado que uma única limpeza da coluna cromatográfica é suficiente em gel de sílice ultrafino com clorofórmio/metanol (20:1).

Rendimento: 0.130 g (13 %)

1H-NMR (DMSO-d6): 1.09 (2 H, m); 1.16 (3 H, s); 1.78 (2 H, m); 1.87 (2 H, m); 1.92 (6 H, s); 2.56 (2 H, m); 7.32 (5 H, m).

13C-NMR (DMSO-d6): 25.4; 29.8; 33.1; 33.7; 37.8; 60.3; 124.5; 126.5; 127.5; 127.7; 135.4.

c) (4-aminometilo-4-metilo-1-fenil-ciclohexilo)-dimetil-amino

LiAlH4 (38.0 mg, 0.81 mmol) foi colocado em argônio e THF (5 mL) em abs, dissolvida lentamente com o composto principal da etapa citada anteriormente (0.130 g, 0.54 mmol), em. THF (5 mL) abs., isolado e a solução de reação foi misturada por 3 h baixo refluxo. Em seguida foi colocada

em refrigeração emTHF (10 mL) e foi adicionada água (4 mL) e foi misturada por 30 min. O precipitado foi filtrado com celite e lavado com diclometano (50 mL) A matéria filtrada foi reduzida no vácuo até estar seca.

Rendimento: 0.12 g (90 %)

1H-NMR (DMSO-d6): 0.72 (3 H, s); 0.99 (2 H, m); 1.13 (2 H, t, NH2); 1.50 (2 H, m); 1.84 (2 H, m); 1.90 (6 H, s); 2.04 (2 H, m); 2.39 (2 H, t); 7.24 (5 H, m).

d) N-(4-dimetilamino-1-metil-4-fenil-ciclohexilmetil)-acetamida

O composto principal da etapa citada anteriormente (0.120 g, 0.48 mmol) foi dissolvido em THF (2.5 mL) abs. E isolado com trietilamina (72.0 µL, 0.53 mmol) e acetilclorhídrico (42.0 mg, 38.0 µl, 0.53 mmol). A mistura de reação se misturou por 16 h a temperatura ambiente. O suplemento foi reduzido no vácuo até ficar seco, o resíduo foi colocado em acetato de etilo (10 mL) e lavado com uma solução saturada de NaHCO3 (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca por Na2SO4, filtrada e reduzida a vácuo.

Rendimento: 109 mg (77 %)

1H-NMR (DMSO-d6): 0.71 (3 H, s); 0.96 (2 H, m); 1.17 (2 H, m); 1.47 (2 H, m); 1.84 (3 H, s); 1.91 (6 H, s); 2.11 (2 H, m); 3.02 (2 H, d) 7.30 (5 H, m); 7.69 (1 H, t).

e) N-((-4-(dimetilamino)-1-metilo-4-fenilciclohexil)metil)acetamida 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato

O título composto da etapa anteriormente citada (102 mg, 0.35 mmol) foi dissolvido em etanol aquecido (4 mL). O ácido cítrico foi dissolvido (67.0 mg, 0.35 mmol) em etanol aquecido (1.0 mL) e adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Já que nenhum precipitado falhou, a solução foi reduzida no vácuo/vazio. O resíduo foi misturado novamente com éter, restaurado no vácuo reduzido e posteriormente seco. O citrato desejado foi obtido como um sólido poroso.

Rendimento: 167 mg (98 %)

1H-NMR (DMSO-d6): 0.62 (3 H, s); 0.92 (2 H, m); 1.45 (2 H, m); 1.83 (3 H, s); 2.07-2.60 (14 H, m); 3.07 (2 H, d) 7.46 (5 H, m); 7.72 (1 H, t).

Exemplo 18:

4-cloro-N-((-4 - (dimetilamino)-1-metil-4-metil-fenilciclohexil)) benzenesulfonamide 2 hidroxipropano-1 ,2,3-tricarboxilato

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

O composto principal do exemplo 17, etapa c) (0.160 g, 0.65 mmol) foi dissolvido em abs. THF (3.4 mL) dissolvido, com trietilamina (97 µL, 0.714 mmol) e 4-clorobenzolsulfon ácido clorídrico (151 mg, 0.71 mmol) e 1 d removido a temperatura ambiente. O resíduo foi reduzido no vácuo até estar seco e foi limpo por cromatografia flash : 1. coluna com éster acético/etanol (9:1) e 2. coluna limpa com acetato de etila.

Rendimento : 70 mg (26 %)

1H-NMR (DMSO-d6): Um espectro de resolução muito pobre.

a) 4-cloro-N-((-4-(dimetilamino)-1-metil-4-fenilciclohexil) metil) benzolsulfonamida 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato

O composto principal da etapa anterior (0.070 g, 0.17 mmol) foi dissolvido em isopropanol aquecido (4 mL). Foi dissolvido e adicionado ácido cítrico (32.0 mg, 0.17 mmol) em isopropanol aquecido (1.0 mL). A mistura foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. Já que nenhum precipitado falhou, a solução foi reduzida no vácuo.

O resíduo foi agitado com éter, novamente no vácuo em seguida seco. O citrato desejado foi obtido como um sólido poroso.

Rendimento: 58 mg (57 %)

1H-NMR (DMSO-d6): 0.64 (3 H, m); 0.90-1.04 (6 H, m); 1.54 (2 H, m); 1.92 (2 H, m); 2.31 (6 H, s); 2.73 (4 H, m); 7.47-7.84 (5 H, m); 10.8 (2 H, ancho).

Exemplo 19:

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

a) (4-butilideno-1-fenil-ciclohexil)-dimetil-amino

O potássio-tert-butilato (2,75 g, 23.7 mmol) foi colocado sob argônio em ref. éter (50 mL) e isolado com butil-trifenilfosfonio bromuro (9.45 g, 23.7 mmol) misturado. O suplemento foi aquecido durante 30 min a 40 °C.

Depois foi dissolvido o 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanon (5.00 g, 23.0 mmol), em ref. THF (50 mL), gotejado cuidadosamente (reação exotérmica). O suplemento foi aquecido durante 6.5 h a 50 °C e agitado durante a noite a temperatura ambiente. Então o suplemento foi reduzido até ficar seco no vácuo, tomado em dioxano (20 mL) e colocado junto ao HCl/ dioxano (5 mL), nisto falhou um precipitado. Este foi filtrado, lavado com éter (10 mL), finalmente foi colocado basicamente com 2N NaOH e extraído com diclorometano (2 x 40 mL). A fase orgânica foi seca com Na2SO4, filtrada e reduzida até ficar seca no vácuo.

Rendimento: 4.60 g (77 %)

1H-NMR (DMSO-d6): 0.83 (3 H, t); 1.27 (2 H, m); 1.94 (9 H, m); 2.09 (5 H, m); 2.29 (2 H, m); 5.04 (1 H, t); 7.23 (1 H, m); 7.36 (4 H, m).

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

O catalisador de cobalto-III (297 mg, 0.456 mmol) foi colocado em etanol (100 mL) absoluto sob argônio (11.6 g, 45.3 mmol), dissolvido em etanol (40 mL), adicionado e em seguida foi adicionado p-toluolsulfonilcanido (13.0 g, 68.0 mmol), fenisilan (5.6 mL, 45.3 mmol) e etanol (10 mL). A temperatura subiu para 35 ° C foi resfriado com água gelada. O suplemento foi misturado durante 72 h à temperatura ambiente e em seguida sob vácuo, reduzido até ficar seco. O resíduo foi limpo por cromatografia flash com clorofórmio/metanol (20:1) A substancia limpa em seco foi novamente limpa por MPLC-cromatografía de coluna com clorofórmio/metanol (50:1, 20:1).

Rendimento: 0.233 g (1.8 %)

1H-NMR (DMSO-d6): 0.83 (3 H, t); 1.08 (2 H, m); 1.27 (6 H, m); 1.75 (2 H, m); 1.93 (8 H, m); 2.63 (2 H, m); 7.36 (5 H, m).

c) (4-Aminometil-4-butil-1-fenil-ciclohexil)-dimetil-amino

O composto principal do nível anterior foi dissolvido em (247 mg, 0.856 mmol) em abs. THF (5 mL). Posteriormente foi adicionado sob argônio LiAlH4 (64 mg, 1.71 mmol) e a mistura foi aquecida até ferver por 5.5. Para a elaboração foi adicionada á mistura sob resfriamento com gelo THF (12 mL) e H2O (5 mL) e agitado por 30 min. A mistura foi filtrada através de una frita com terra de diatomáceas (filtro de 2 cm), com diclorometano (50 mL) e

clorofórmio (50 mL) e lavado no vácuo, concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash com clorofórmio/metanol (20:1, 9:1, Metanol)

Rendimento: 70 mg (28 %)

1H-NMR (DMSO-d6): 0.80 (3 H, t); 1.08 (9 H, m); 1.45 (2 H, m); 1.93 (10 H, m); 2.45 (2 H, m); 7.31 (5 H, m).

d) N-(1-Butil-4-dimetausilamino-4-fenil-ciclohexilmetil)-4-cloro-benzolsulfonoamido

O composto principal do nível anterior foi dissolvido em argônio (65.0 mg, 0.225 mmol) em abs. THF (5 mL) dissolvido e misturado com trietilamina (33.5 µL, 0.247 mmol) Finalmente foi adicionado á mistura 4- ácido de clorbenzolsulfon de (52.0 mg, 0.247 mmol). A mistura foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. Depois foi reduzida no vácuo, até ficar seco. O resíduo foi colocado em acetato de etil (10 mL) e lavado com uma solução saturada NaHCO3- (2 x 10 mL) e uma solução saturada NaCl- (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca, filtrada em Na2SO4 e reduzida no vácuo, até evaporar-se.

Rendimento: 103 mg (98 %)

1H-NMR (DMSO-d6): 0.76 (3 H, t); 0.97 (8 H, m); 1.44 (2 H, m); 1.87 (10 H, m); 2.63 (2 H, m); 7.35 (5H, m); 7.52 (1 H, t); 7.68 (2 H, m); 7.85 (2 H, m).

e) N-((1-butil-4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexil) metil)-4-2 clorobenzolsulfonamide hidroxipropane-1 ,2,3-tricarboxilate

O composto principal do nível anterior foi dissolvido em (103 mg, 0.22 mmol) etanol aquecido (3 mL) .O ácido cítrico foi dissolvido e adicionado (42 mg, 0.22 mmol) em etanol aquecido (1 mL). A mistura foi resfriada a temperatura ambiente. E em seguida no vácuo, reduzido até ficar seca/evaporada. Rendimento: 128 mg (88 %)

Ponto de fusão : Substancia sólida porosa

1H-NMR (DMSO-d6): 0.86 (3 H, t); 0.94 (6 H, m); 1.10 (2 H, m); 1.50 (2 H, m); 1.86 (2 H, m); 2.28 (6 H, s); 2.51-2.64 (6 H, m); 7.52 (6 H, m); 7.72 (2 H, t); 7.87 (2 H, m).

Exemplo 20:

(-4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(4-fenilbutil)ciclohexil)metanol(diastereoisoméros não polares)

a) 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxilato

Uma solução de etil-4-oxociclohexancarboxilato (28.9 g, 169 mmol), etileno glicol (36.7 g, 33.0 mL, 592 mmol) e ácido de p-toluolsulfon (380 mg, 2.0 mmol) em toluol (90 mL) foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. A solução de reação foi vertida em éter (150 mL) e lavada com água e 5 % de solução de sodiohidrogencarbonato- (150 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio reduzida e concentrada no vácuo. Uma vez que esta matéria-prima foi produzida / apresentada pura, ainda poderia ser alterada diretamente.

Rendimento: 26.8 g (74 %), óleo incolor

b) 8-(4-fenilbutil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8- ácido de carbón-etil- éster

A uma solução de 2.5 M de n-butilitio (2.5 g, 15.7 mL, 39.2 mmol) se gotejo lentamente a –78 °C com argônio a uma solução de diso-propilamina (3.96 g, 5.50 mL, 39.2 mmol) em tetrahidrofurano absoluto (50 mL). Para isto se verteu um após o outro 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrofurano-2(1H)pirimidon (DMPU, 10.0 g, 9.42 mL, 78.2 mmol) e uma solução do composto título do nível anterior (8.40 g, 39.2 mmol) em tetrahidrofurano absoluto (30 mL) . A solução de reação se continua agitando 2 h a essa temperatura, antes de ser adicionada por gotejamento uma solução de1-brom-4-fenilbutano (10.0 g, 47.0 mmol) em tetrahidrofuro absoluto (50 mL). A solução resultante foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. Em seguida foi adicionada uma solução de clorhídrico de amônio (50 mL) e foi extraída com éter (2 × 50 mL). As fases orgânicas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturado (50 mL), secas com sulfato de sódio e reduzidas no vácuo, o produto principal (17.7 g) foi limpo por cromatografia flash (400 g, 20 × 7.5 cm) com ciclohexano /etil acetato (9:1).

Rendimento: 10.3 g (76 %), óleo incolor.

1H-NMR (DMSO-d6): 1.12 (t, 3H, J = 7.1 Hz); 1.39–1.62 (m, 12H); 1.91–2.03 (m, 2H); 2.54 (t, 2H, J = 7.4 Hz); 3.82 (s, 4H); 4.05 (q, 2H, J = 7.1 Hz); 7.12–7.17 (m, 3H); 7.22–7.28 (m, 2H).

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

Em uma suspensão de hídrido de alumínio de lítio (2.50 g, 67.0 mmol) em tetrahidrofurano absoluto (100 mL) foi adicionado por gotejamento em argônio a 65 °C una solução do composto principal da etapa anterior (10.2 g, 33.5 mmol) em tetrahidrofuro absoluto (50 mL) e agitado durante 3 h a esta temperatura, segundo o qual o isolamento foi total. À mistura de reação foi colocada água após o resfriamento (4.5 mL) e 4 N hidróxido de sódio (1.1 mL) e filtrada do precipitado resultante. O resíduo foi lavado com tetrahidrofurano (2 × 60 mL) e o resíduo filtrado no vácuo, reduzido. Já que o produto se apresentou puro, pode permanecer isolado diretamente.

Rendimento: 9.44 g (93 %), Óleo amarelo claro.

1H-NMR (DMSO-d6): 1.14–1.32 (m, 6H); 1.34–1.39 (m, 2H); 1.40–1.57 (m, 6H); 2.57 (t, 2H, J = 7.4 Hz); 3.17 (d, 2H, J = 5.2 Hz); 3.82 (s, 4H); 4.36 (t, 1H, J = 5.2 Hz); 7.13–7.19 (m, 3H); 7.24–7.29 (m, 2H).

d) 4-hidroximetil-4-(4-fenilbutil)ciclohexanona

À solução do composto principal da etapa anterior (9.40 g, 30.9 mmol) em acetona (150 mL) se colocou 1 N de ácido clorhídrico (32 mL) e agitado durante a noite na temperatura ambiente. À solução de reação foi adicionado hidróxido de sódio1 N a pH 8 e reduzido no vácuo. O resíduo foi lavado com água (50 mL) e posteriormente extraído com diclorometano (3 × 50 mL) As fases orgânicas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturado (30 mL), secas com sulfato de sódio reduzidas no vácuo e concentradas. Já que o produto se apresentou puro, pode continuar sendo isolado diretamente.

Rendimento: 7.96 g (99 %), óleo amarelo claro

1H-NMR (DMSO-d6): 1.19–1.67 (m, 10H); 2.22 (t, 4H, J = 6.8 Hz); 2.59 (t, 2H, J = 7.5 Hz); 3.30 (d, 2H, J = 5.2 Hz); 4.54 (t, 1H, J = 5.1 Hz); 7.13–7.21 (m, 3H); 7.24–7.29 (m, 2H).

e) 4-(1-etoxi-etoximetil)-4-(4-fenilbutilo)ciclohexano

Uma solução do composto título da etapa citada anteriormente (7.95 g, 30.5 mmol) em diclorurometano (100 mL) absoluto se colocou com piridinotoesilato (100 mg) e etilviniloéter (2.64 g, 3.51 mL, 36.6 mmol) foi mis-

em seguida, agitado durante a noite em temperatura ambiente. A solução de reação foi saturado com solução de cloreto de amônio e água (20 mL) foram adicionadas, as fases foram separadas e a fase aquosa com éter etílico (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (30 mL), secado com sulfato de sódio e concentrada no vácuo. concentrado. Foram produzidos 2,73 g do produto bruto como uma mistura diastereoisomérica, que foi separada totalmente por meio da MPLC (Si60 LiChroprep 15-25 microns, 230 g, 3,6 × 46 cm) com acetato de etila / metanol (9:1).

Diastereoisômero não polar :

Rendimento: 918 mg (36 %), óleo amarelo claro

1H-NMR (DMSO-d6): 1.00 (t, 3H, J = 7.1 Hz); 1.06 (d, 3H, J = 5.3 Hz); 1.10–1.20 (m, 2H); 1.21–1.29 (m, 2H); 1.32–1.48 (m, 2H); 1.51–1.62 (m, 2H); 1.90 (s, 6H); 1.92–1.99 (m, 4H); 2.59 (t, 2H, J = 7.6 Hz); 2.98 (d, 1H, J = 9.3 Hz); 3.11 (d, 1H, J = 9.3 Hz); 3.21–3.29 (m, 2H); 3.39–3.50 (m, 2H); 4.48 (q, 1H, J = 5.3 Hz); 7.13–7.37 (m, 10H).

h) (-4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(4-fenilbutil)ciclohexil)metanol(diastereoisomero no polar)

Uma solução do composto título (diastereoisômero não-polar) da etapa anterior (469 mg, 1,1 mmol) em acetona (50 mL) foi tratada com ácido clorídrico 2 N (2 mL) e agitado por 18 h em temperatura ambiente. A solução de reação foi ajustada com 1N de hidróxido de sódio em pH 8, sob vácuo. concentrado, o resíduo foi colocado em água (50 mL) e extraído com metano , diclorometano (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio (30 mL), secado com sulfato de sódio e concentrada e reduzida no vácuo. O produto bruto (381 mg) foi purificado por cromatografia flash (18 g, 20 × 2,0 cm) com acetato de etila / metanol (4:1).

Rendimento: 325 mg (81%), sólido branco

Ponto de derretimento: 105-106 ° C

1H-NMR (DMSO-d6): 1.00–1.14 (m, 2H); 1.18–1.28 (m, 2H); 1.29–1.41 (m, 4H); 1.49–1.60 (m, 2H); 1.81–1.85 (m, 1H); 1.90 (s, 6H); 1.94–

2.06 (m, 3H); 2.59 (t, 2H, J = 7.7 Hz); 3.02 (d, 2H, J = 5.2 Hz); 4.21 (t, 1H, J = 5.2 Hz); 7.13–7.37 (m, 10H).

13C-NMR (DMSO-d6): 22.4; 28.1; 28.2; 32.2; 34.1; 34.3; 35.9; 36.7; 37.9; 60.1; 66.2; 125.5; 125.7; 126.0; 127.2; 127.3; 128.1; 128.2; 137.4; 142.4.

LC-MS (Método: ASCA-7MIN-80GRAD.M): m/z: [M+1]+ = 366.6, Rt 2.38 min.

Exemplo 21:

(-4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(4-fenilbutil)ciclohexil)metanol (diastereoisômero polar)

a) [4-(1-etoxietoximetil)-1-fenil-4-(4-fenilbutil)ciclohexil]dimetilamino

Na etapa de síntese do exemplo 20, etapa g) era puramente sobre a separação cromatográfica e diastereoisômero polar.

diastereoisômero polar: 700 mg (27%), óleo amarelo claro

1H-NMR (DMSO-d6): 0.96–1.23 (m, 14H); 1.36–1.57 (m, 4H); 1.90 (s, 6H); 1.92–2.00 (m, 4H); 2.45–2.47 (m, 1H); 3.16–3.21 (m, 1H); 3.35–3.43 (m, 1H); 3.51–3.61 (m, 1H); 4.61 (q, 1H, J = 5.2 Hz); 7.09–7.38 (m, 10H).

b) (-4-(dimetilamino)-4-fenil-1-(4-fenilbutil)ciclohexil)metanol(diastereoisômero polar)

Uma solução do composto título da etapa anterior (622 mg, 1,42 mmol)foi colocada em tetraidrofurano (5 mL) foi tratada com ácido acético glacial (3,0 mL) e água (1,5 mL) e agitado inicialmente para 8 h, sob refluxo. Desde que a reação ainda não foi concluída, foi agitada durante a noite a 50 ° C, e depois mais oito horas sob refluxo. Embora, em seguida, a reação ainda não foi concluída, a solução de reação foi concentrada no vácuo e reduzida e concentrado e os tempos de resíduos diversos em tolueno (3 x 10 mL) e, em cada caso, novamente sob vácuo. concentrado. O resíduo foi retomado em solução de bicarbonato de sódio 5% (30 ml) e acetato de etila (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio (30 mL), secado com sulfato de sódio e concentrada no vácuo. concentrado. Como o produto bruto ainda continha

material original, esta foi separada por cromatografia flash (400 g, 20 × 7,5 cm) com acetato de etila / metanol (4:1) é (77 mg). Inicialmente, apenas 245 mg do composto alvo altamente polar. Ao lavar a coluna com metanol (500 mL) foi isolado outro produto (220 mg).

Rendimento: mg 465 (86%), sólido branco

Ponto de derretimento: 123 ° C

1H-NMR (DMSO-d6): 0.90–1.03 (m, 2H); 1.11 (br s, 4H); 1.35–1.53 (m, 4H); 1.92 (br s, 10H); 2.47 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 3.25 (d, 2H, J = 4.9 Hz); 4.35 (t, 1H, J = 4.7 Hz); 7.09–7.15 (m, 3H); 7.18–7.24 (m, 3H); 7.28–7.39 (m, 4H).

13C-NMR (DMSO-d6): 22.3; 28.1; 28.2; 35.2; 35.7; 37.6; 38.9; 59.9; 65.3; 125.4; 126.1; 127.4; 128.0; 128.1; 142.3.

Exemplo 22:

[4-Bencilo-4-(metil dimetilamino)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amino

Etapa 1:

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

Para uma mistura de 4N ácido clorídrico (3 mL) e metanol (1,05 mL) sob refrigeração de gelo foi de 40% de solução aquosa de dimetilamina (2,8 mL, 22,1 mmol), 4-benzil-4-cicloexanona ((dimetilamino) metil) (1,13 g, 4,60 mmol) e cianeto de potássio (0,70 g, 11,0 mmol). A mistura é agitada por 2 d, à temperatura ambiente e depois a adição de água (200 ml) com éter (4 x 150 mL). Depois da redução da solução e do resíduo em diclorometano (200 mL) foram coletadas e secas com sulfato de magnésio durante a noite, filtrada e o solvente removido no vácuo. A nitrila foi obtida como um óleo que se cristaliza completamente.

Rendimento: 1,06 g (77%)

RMN 1H (DMSO-d6): 1,23 (2 H, m), 1,74 (2 H, m), 2,16 (6 H, s), 2,24 (6 H, s), (m 2 H), 2,32, 2,68 (2 H, s), 7,16 (5 h, m).

Etapa 2:

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

O composto título da etapa 1 (0,88 g, 2,94 mmol) em THF (35 mL) e resfriado com 2M de solução de cloreto de fenilmagnésio (5,1 mL,

10,2 mmol) o qual foi adicionado gota a gota. A solução de reação foi aquecida por 8 h até ferver. Para a preparação, a solução de refrigeração sob o gelo com 20% de solução aquosa de NH4Cl (0,6 mL) e água (0,4 mL) foi adicionado com éter (3 x 25 mL), a solução etérea lavada com água corrente, seca (Na2SO4) e concentrado no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando EtOH / EA (1:20). Isso deu duas frações, a fração polar (300 mg) de acordo com o. LCMS a substância desejada.

Rendimento: 90 mg (9%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.23 (4 H, m); 1.39 (2 H, m); 1.82 (2H, s); 1.89 (6 H, s); 2.09 (6 H, s); 2.10 (2 H, m); 2.73 (2 H, s); 7.25 (10 H, m).

Exemplo 23:

(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexyl)-metil-dimetil-amino

Etapa 1:

5-Ciano-2-oxo-5-fenil-ciclohexancarbonacido-etilester

Para uma solução de cianeto de benzila (35,6 g, 304 mmol) e acetato de bromopropionic (126 g, 694 mmol) em tolueno seco (1070 mL) foi adicionado de 0 a 5 ° C NaNH2 (100 g, 2.560 mmol) em porções, agitando mais de 3 h. Apos 6 horas foram colocados em ebulição (a reação foi inicialmente exotérmica, de modo que o banho de aquecimento às vezes tinham de ser removidos). Em seguida, a mistura foi resfriada a 0 ° C com uma mistura de ácido acético (240 ml) e água (120 ml) apaga. A fase de tolueno foi separado da fase aquosa com tolueno (2 x 200 mL) e a fase orgânica combinado lavada com uma solução de NaHCO3 (2 x 200 mL) e água (2 x 200 mL), e seco com Na2SO4.

Posteriormente, o solvente removido no vácuo.

Rendimento: 70,8 g (86%), sólido marrom

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.25 (3 H, t); 2.24 - 2.88 (6 H, m); 4.19 (2 H, q); 7.50 (5 H, m).

Etapa 2:

4-oxo-1-fenil-ciclohexancarbonitrilo

O composto título da etapa 1 (70,8 g, 261 mmol) foi aquecido até ferver em uma mistura de ácido acético (810 mL) e ácido clorídrico concen-

trado (354 ml) 3,5 h sob controle DC. A mistura foi resfriada a 0 a 5 ° C, com água (1 L), lavados com salina e frio com acetato de etila (3 x 300 mL). A fase acetato de etila foi lavada com água e concentrou-se no vácuo. concentrado. O resíduo sólido foi novamente dissolvido em acetato de etila, lavados com solução de NaHCO3 e evapora-se.

Rendimento 43,3 g (83%), sólido amarelo

O resíduo foi utilizado sem purificação adicional para a reação com etileno glicol.

NMR-1H (DMSO-d6): 2.41 (6 h, m), 2,71 (2 H, m), 7,40 (3H, m), 7,60 (2 H, m).

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

Etapa 3:

8-fenil-1,4-dioxi-espiro[4.5]decan-8-carbonitrilo

O composto título da etapa 2 (43,3 g, 217 mmol) e etileno glicol (27,4 g, 435 mmol) em tolueno (430 ml) com a adição de ácido p-toluenosulfônico (1,87 g, 10,9 mmol) de água fervida durante três horas sob refluxo.

Após a reação foi resfriada com NaHCO3 Solução de NaCl, seca com Na2SO4 e concentrada no vácuo.

Rendimento: 48.8 g (96%), substancia sólida

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.85 (4 H, m); 2.13 (4 H, m); 3.92 (4 H, s); 7.44 (5 H, m).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 32.1; 34.0; 42.5; 63.8; 106.1; 122.1; 125.5; 128.0; 128.9; 139.9.

Etapa 4:

C-(8-fenil-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-il)-metilamino

Para uma mistura de LiAlH4 (1,87 g, 49,3 mmol) em THF seco (25 mL) foi adicionado lentamente, gota a gota sob um gás inerte, uma solução do composto título da etapa 3 (10,0 g, 41,1 mmol) em THF seco (70 mL). Então, foi agitado por 3 h em refluxo. Após o resfriamento da mistura de reação sob refrigeração de gelo, uma solução de água (1,87 mL, 104 mmol)

diluída em um pouco de THF foi adicionada gota a gota e agitada por 10 min. Então 15% NaOH (1,87 mL, 8,17 mmol) diluído em um pouco de THF foi adicionada gota a gota e depois outra vez água (5,6 mL) foi adicionada.

O precipitado formado foi filtrado através de filtração de terra de diatomáceas e o solvente removido no vácuo. Manteve-se como um resíduo de amina.

Rendimento: 7,96 g (78%), óleo amarelo ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 29.9; 31.0; 42.7; 53.9; 63.5; 108.3; 125.5; 126.8; 128.2; 143.8.

Etapa 5:

dimetil-(8-fenil-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ilmetil)-amino

O composto título da etapa 4 (5,40 g, 21,8 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (150 mL), foi formada uma solução turva. Uma solução aquosa de formol a 37% (30,6 mL, 407 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 minutos e depois com o sódio (5,76 g, 91,7 mmol). A reação foi monitorada por DC em clorofórmio / metanol (9:1). Após 4 h, a solução foi colocada com ácido acético em pH 7 e concentrados no vácuo. O resíduo foi retomado em clorofórmio, lavados com solução de NaHCO3 e extraído da fase aquosa com éter. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na2SO4 e concentrada no vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash com clorofórmio / metanol (50:1 → 20:01 → 09:01).

Rendimento: 5,40 g (67%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.32 (2 H, m); 1.56 (2 H, m); 1.77 (2 H, m); 1.91 (6 H, s); 2.14 (2 H, m); 2.28 (2 H, s); 3.80 (4 H, m); 7.16 – 7.39 (5 H, m).

Etapa 6:

4metil-dimetilaminol-4-fenil-ciclohexano

O composto título da etapa 5 (5,40 g, 19,6 mmol) foi dissolvido em 5% H2SO4 aquosa (300 mL) e 1 d na temperatura ambiente. A solução foi lavada três vezes com éter e da fase éter descartados. A fase aquosa foi colocada sob refrigeração, feita alcalina com 5N NaOH e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com um pouco de água, secas em Na2SO4 e concentrada no vácuo.

Rendimento: 4,89 g (100%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.92 (6 H, s); 1.94 – 2.00 (2 H, m); 2.07 – 2.25 (4 H, m); 2.39 – 2.46 (4 H, m); 7.23 (1 H, m); 7.37 (2 H, m); 7.48 (2 H, m).

Etapa 7:

1-dimetilamino-4-metil dimetilaminometil-4-fenil-ciclohexancarbonitrilo

Para uma mistura de ácido clorídrico 4N (5 mL) e metanol (3 mL) sob refrigeração foi vertido 40% dimetilamina aquosa (12,8 mmol 21,1 mL) gota a gota. Em seguida, foram adicionado um após o outro o composto título da etapa 6, (4,89 g, 21,1 mmol) e KCN (3,30 g, 50,7 mmol). A mistura foi agitada por 3 d, na temperatura ambiente. Para trabalhar a mistura com água (10 mL) foi tratada com éter etílico (3 x 20 mL). A fase éter concentrou-se no vácuo, o resíduo em CH2Cl2 (20 mL), seca com Na2SO4 e concentrada no vácuo.

Rendimento: 5,16 g (86%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.28 (2 H, m); 1.69 (2 H, m); 1.94 (6 H, s); 2.05 (2 H, m); 2.15 (6 H, s); 2.26 (2 H, m); 2.37 (2 H, s); 7.19 (1 H, m); 7.35 (4 H, m).

Etapa 8:

(4-metil dimetilaminol-1,4-difenil-ciclohexyl)-dimetil-amino

Para uma solução do composto título da etapa 7 (1,00 g, 3,5 mmol) THF (10 mL) em abs. foi adicionado gota a gota, sob atmosfera de nitrogênio e de resfriamento de 10 ° C 2M de solução de fenilmagnésio em THF (3,5 mL, 7,0 mmol). A solução foi agitada por 20 h em temperatura ambiente. Em seguida, solução a 20% de NH4Cl (5 mL) e água (2 mL) foi adicionada e extraída a solução com éter (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 mL) e uma solução saturada de NaCl (2 mL), seca com Na2SO4 e concentrada no vácuo. Por cromatografia flash do resíduo com clorofórmio/metanol (20:1) foi obtido um sal do produto, que foi liberado com 1N NaOH, extraídos com clorofórmio, secos em Na2SO4 e concentrada no vácuo. Foi liberado do solvente.

Rendimento : 336 mg (28 %) Diastereoisômero não polar , subs-

tancia sólida porosa ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.39 (2 H, m); 1.65 – 1.78 (2 H, m); 1.82 (6 H, s); 1.96 (6 H, s); 2.20 (2 H, s); 2.28 – 2.41 (4 H, m); 7.15 – 7.44 (10 H, m).

Exemplo 24:

(E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-fenil-acrilamid (diastereoisômero não polar))

O composto título de exemplo 8 (202 mg, 0,656 mmol) foi colocado THF (20 mL) em seco e em TEA (97 mL, 0,702 mmol). Após, foi adicionado o cloreto de cinamoil (116 mg, 0,702 mmol). A mistura foi agitada por 20 h em temperatura ambiente. Após este tempo de reação a mistura foi concentrada no vácuo e evapora-se. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL) e lavado com solução saturada de NaHCO3 (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na2SO4 e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash com clorofórmio/metanol (20:1).

Rendimento: 95 mg (33%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.61 (2 H, bs); 1.97 (5 H, bs); 2.45 (1 H, m); 2.49 (4 H, m); 2.94 (3 H, bs); 3.23 (1 H, s); 3.35 (1 H, s); 3.35 (2 H, m); 7.02 (1 H, m); 7.25 (2 H, m); 7.34 (9 H, m); 7.46 (2 H, m); 7.57 (2 H, m).

Exemplo 33:

(4-benzil-4-((dimetilamino)metil)-N-metil-1-fenilciclohexanamino (diastereoisômero polar)

Etapa 1:

4-benzil-4-metil dimetilamino-1-metilamino-ciclohexanocarbonitrilo

Para uma solução de 0 ° C, resfriado por ácido clorídrico 4N (6,6 mL) e metanol (4,00 mL) foi agregada uma solução aquosa de 40% de metilamina (15,3 mL, 121 mmol) e 4-benzil-4-cicloexanona ((dimetilamino) metil) (06:20 g, 25,3 mmol) dissolvido em metanol (25 mL). Posteriormente, a mistura de reação com cianeto de potássio (4,00 g, 60 mmol) foi adicionado e agitado por 5 d em temperatura ambiente. Para a elaboração a mistura foi diluída com água (180 mL) e lavada com éter (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na2SO4, filtradas e concentradas no

vácuo e evaporadas.

Rendimento: 5,80 g (81%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.35 (5 H, m); 1.58 (8 H, m); 2.25 (6 H, m); 2.65 (4 H, m); 4.35 (1 H, m); 7.14 (3 H, m); 7.28 (2 H, m).

Etapa 2:

(4-Bbenzilo-4-((dimetilamino)metil)-N-metil-1-fenilciclohexanamino (diastereoisômero polar)

Fenilitio (33 mL, 60 mmol, 1,8 M em solução de éter dibutílico) foi movido, sob argônio, gota a gota, à temperatura ambiente com uma solução do composto título da Etapa 1 (5,70 g, 20 mmol) em éter etílico (60 mL). Aqui, a solução de reação aquecida a 35 ° C e um sólido foi precipitado. A mistura foi agitada por 30 min, sob refluxo, então, em um banho de gelo com 20% de solução aquosa de NH4Cl (40 mL) foi hidrolisada e separada da fase orgânica. A fase aquosa foi extraída com éter (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na2SO4 e concentradas no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash com clorofórmio metanol/(20:01 → 09:01 → 01:01 → 1% TEA) limpos.

O diastereoisômero polar foi obtido limpo. O diastereoisômero não-polar foi isolado contaminado/sem limpar. Rendimento: 1,40 g (21%), diastereoisômero polar

H-NMR (DMSO-d_6): 1.13 (2 H, m); 1.74 (4 H, m); 1.89 (3 H, m); 1.96 (4 H, m); 2.23 (6 H, s); 2.68 (2 H, s); 7.15 (4 H, m); 7.26 (2 H, m); 7.33 (2 H, m); 7.48 (2 H, m).

Exemplo 34:

(1-benzilo-4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexil)-metil-dimetil-amino (Diastereoisómero polar)

Uma solução do composto de título do exemplo 33 (1,40 g, 4,16 mmol) e formalina (5,8 mL 37% de solução aquosa) em acetonitrila (40 mL) foram adicionadas em porções com cianoborohidrido de sódio (1,03 g, 16,6 mmol) e agitado durante 45 minutos em temperatura ambiente. Foi então concentrada. Foi adicionado ácido acético até uma reação neutra foi agitado por 45 minutos em temperatura ambiente. Para propedêutica, o solvente foi

removido no vácuo, o resíduo em 2N NaOH (40 ml) e depois com éter (3 x 40 mL). A fase orgânica foi seca com Na2SO4 e concentrada no vácuo. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia flash com acetato de etila (metanol → metanol + 2% TEA).

Rendimento : 200 mg (14 %)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.10 (2 H, m); 1.56 (2 H, m); 1.89 (6 H, s); 2.00 (2 H, m); 2.04 (2 H, s); 2.11 (2 H, m); 2.25 (6 H, s); 2.58 (2 H, m); 7.19 (10 H, m).

Exemplo 37:

[4-(metil dimetilamino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amino (diastereoisômero polar)

Para uma solução do composto título do exemplo 23, etapa 7 (1,00 g, 3,5 mmol) em abs.. THF (10 mL) sob atmosfera de nitrogênio e gelo refrigeração a 0 - 10 ° C foi gotejado lentamente uma solução de 2M cloreto fenil magnésio em THF (3,5 mL, 7,0 mmol). A solução foi agitada por 20 h em temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionada uma solução a 20% de NH4Cl (5 mL) e água (2 mL) e extraída a solução com éter (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 mL) e uma solução saturada de NaCl (2 mL), seca com Na2SO4 e concentrada no vácuo. A cromatografia flash do resíduo com clorofórmio / metanol (20:01 → 09:01 → 04:01 → 01:01 → 01:01 → MeOH + 1% NH 3 + 1% NH3) deu com 20:1, o cloridrato de diastereoisômero não-polar , que foi liberado com 1N NaOH, extraídos com clorofórmio, secos em Na2SO4 e concentrada no vácuo. Com NH3 % + 1, o diastereoisômero polar foi obtido. Desde o primeiro espectro aqui também sugeriu um sal, incluindo o diastereoisômero polar foi liberado com 1n NaOH, extraídos com clorofórmio, secos em Na2SO4 e concentrada no vácuo.

Rendimento: 81 mg (7%), diastereoisômero polar, sólidos porosos

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.59 (2 H, breit); 1.77 – 1.86 (2 H, m); 1.89 (6 H, s); 1.95 (6 H, s); 1.97 – 2.05 (2 H, m); 2.25 (2 H, m); 2.39 (2 H, s); 7.07 – 7.37 (10 H, m).

Exemplo 42:

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

Etapa 1:

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

Para uma solução de (metoximetil) cloreto tri fenil fosfonio (6,58 g, 19,2 mmol) em abs. THF (25 mL) dissolvido a 0 ° C, sob argônio KOtBu (2,15 g, 19,2 mmol) em THF (25 mL)em abs., gota a gota. A solução vermelha resultante após 30 minutos a 0 ° C com uma solução de 4-dimetil-amino-4-(3-fluoro-fenil)-cicloexanona (3,0 g, 12,76 mmol) emTHF (25 mL) em abs. e agitado durante a noite em temperatura ambiente. O solvente foi concentrado e removido sob vácuo. O resíduo com 1 M de ácido sulfúrico (50 ml) e agitada por 2 horas. O precipitado foi separado e filtrado (pH 1) com éter (6x 30 mL). A solução aquosa foi colocada com 5N NaOH para pH 11 e extraída com acetato de etila (3x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na2SO4 e concentradas no vácuo.

Rendimento: 3.20 g (100 %), óleo marrom

Mistura de Diastereoisômero 1:1

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.20 (1 H, m); 1.62 (2 H, m); 1.75 (3 H, m); 1.93 (6 H, s); 2.37 (3 H, m); 7.12 (3 H, m); 7.40 (1 H, m); 9.50 (0.5 H, s); 9.62 (0.5 H, s).

Etapa 2:

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

Uma solução do composto título da etapa 1 (2,73 g, 10,95 mmol) em ABS. foi adicionado Diclorometano (50 mL)em abs a 0 ° C, sob argônio, tert-BuOK (1,47 g, 13,14 mmol) e iodeto de metila (747 mu.l, 12 mmol). Após 30 minutos, a mistura foi aquecida a RT e agitado durante a noite (sólido precipitado). A mistura foi lavada com solução saturada de NaCl (50 mL) e diclorometano (3x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na2SO4, concentrados no vácuo. concentrada e o resíduo remanescente purificado por cromatografia flash com acetato de etila / MeOH 20:01.

Rendimento: 1.39 g (51 %)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.85 (1.5 H, s); 1.00 (1.5 H, s); 1.50 (1 H,

m); 1.54-1.77 (4 H, m); 1.89-1.95 (7 H, m); 2.11-2.31 (2 H, m); 7.11 (3 H, m); 7.38 (1 H, m); 9.36 (0.5 H, s); 9.44 (0.5 H, s).

Etapa 3:

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

Uma solução do composto título da etapa 2 (1,38 g, 5,53 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (576 mg, 8,3 mmol) em abs. e etanol (20 mL) foram tratados com Amberlyst A 21 (3,9 g) e agitadas por 16 horas em temperatura ambiente. O trocador de íons foi filtrado, a solução é concentrada e o resíduo colocado com 1N NaOH alcalina. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila, secas em Na2SO4 e concentrada no vácuo.

Rendimento: 1,54 g (100%)

Rendimiento : 1.54 g (100 %)

Etapa 4:

[4-aminometil-1-(3-fluor-fenil)-4-metil-ciclohexil]-dimetil-amino

Hidreto de lítio e alumínio (440 mg, 11,6 mmol), sob argônio THF (50 ml) em abs., foi gotejado com uma solução do composto título da etapa 3 (1,54 g, 5,53 mmol) THF (20 mL) em abs e fervido por 4 horas sob refluxo. A mistura a 10 ° C com água (10 mL) foi hidrolizada e filtrada através da terra de diatomáceas. O THF foi concentrado no vácuo. , removido, o resíduo foi colocado com 1N NaOH a pH 11 e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na2SO4, e concentradas e separadas no vácuo, e o resíduo que ficou foi concentrado e separado por cromatografia flash com MeOH NH3 + 2%.

Rendimento: 435 mg (30%, diastereoisômero não-polar)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.85 (3 H, s); 1.03 (2 H, m); 1.29 (2 H, m); 1.83 (2 H, m); 1.91 (6 H, s); 2.08 (2 H, m); 2.17 (2 H, s); 7.09 (3 H, m); 7.38 (1 H, m).

Rendimento : 510 mg (35 %, Diastereoisômero polar)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.72 (3 H, s); 1.00 (2 H, m); 1.49 (2 H, m); 1.78 (2 H, m); 1.91 (6 H, s); 2.07 (2 H, m); 2.38 (2 H, s); 7.09 (3 H, m); 7.39 (1 H, m).

Etapa 5:

(E)-N-[[4-Dimetilamino-4-(3-fluorfenil l)-1-metil-ciclohexil]-metil]-3-fenil-acrilamida (Diastereoisômero polar)

Uma solução do composto título da etapa 4 (diastereoisômero polar) (250 mg, 0,94 mmol) e base Hunig (169 mu.l, 1,0 mmol) diclorometano (10 mL)em abs. foi adicionado cloreto de cinamoil (166 mg, 1,0 mmol) e agitadas por 24 h em temperatura ambiente. A solução orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO3 e solução saturada de NaCl, seca com Na2SO4, concentrados no vácuo e o resíduo remanescente purificado por cromatografia flash com acetato de etilo / MeOH 04:01.

Rendimento: 295 mg (80%), sólidos porosos

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.77 (3 H, s); 1.03 (2 H, m); 1.53 (2 H, m);1.87 (2 H, m); 1.93 (6 H, s); 2.12 (2 H, m); 3.17 (2 H, d); 6.76 (1 H, d); 7.07 (3 H, m); 7.37 (5 H, m); 7.56 (2 H, m); 7.96 (1 H, t).

Exemplo 48:

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

Etapa 1:

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

O composto título de exemplo 8 (308 mg, 1,0 mmol) foi dissolvido em abs. THF (15 mL) e apresentavam TEA (165 uL de solução, 1,2 mmol) e cloreto de butirilcitrato (103 mg, 1,2 mmol, V = 124 mL). A mistura foi agitada por 20 h à temperatura ambiente e, em seguida, no vácuo, evapora-se. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 mL) e foi lavado com uma solução saturada de NaHCO3 (2x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na2SO4 e evaporada no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash com clorofórmio/metanol(50:1).

Rendimento: 206 mg (53%)

1H-RMN (DMSO-d6): 0,76 (3 H, t), 1.41 (2 H, q), 1.60 (2 H, m), 1.95 (6 H, s), 2.22 (4 H, t); 2:33 (2 H, m), 2.82 (3 H, s); 7:20-07:39 (10 H, m).

Etapa 2:

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

O composto título da Etapa 1 (200 mg, 0,528 mmol) THF (15 mL)em abs. LiAlH4 (39 mg, 1,06 mmol) foi adicionado sob argônio. A mistura foi fervida por 7 h, sob refluxo. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, misturada com gelo de refrigeração com THF (12 mL) e H2O (5 mL) e agitada por 30 min. A mistura foi filtrada através de uma frita com terra de diatomáceas e extraída com diclorometano (50 mL) lavar. O filtrado combinado foi concentrado e purificado no vácuo.

Rendimento: 194 mg (100%), óleo

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.74 (3 H, t); 1.12 (4 H, m); 1.73 (4 H, amplo); 1.83 (6 H, s); 1.90 (3 H, s); 1.92 (1 H, s); 1.96 (2 H,); 2.25 (4 H, amplo); 7.25 (2 H, m); 7.38 (8 H, m).

Exemplo 49

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

O composto de título do exemplo 9 (308 mg, 1,0 mmol) e butiraldeído (72 mg, 1,0 mmol, V = 89 mL) foram dissolvidos em abs. acetonitrila (30 mL) e sódio (250 mg, 4,0 mmol). A mistura foi agitada por 45 minutos em temperatura ambiente, depois colocado com ácido acético (500 mL) foi adicionado e agitado por 45 minutos em temperatura ambiente. Para propedêutica, a mistura foi concentrada no vácuo e evaporada.

O resíduo foi tratado com 2N NaOH e com éter (3x 20 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na2SO4 e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash com clorofórmio/metanol (9:1).

Rendimento: 111 mg (30%), óleo

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.86 (3 H, t); 1.30 (6 H, m); 2.05 (12 H, m); 2.35 (5 H, m); 7.29 (10 H, m).

Exemplo 50:

[4-(benzil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amino (Diastereoisômero no polar)

Etapa 1:

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

O composto título de exemplo 8 (308 mg, 1,0 mmol) em ABS.

THF (15 mL) e TEA (165 mL, 1,2 mmol) e cloreto de benzoíla (168 mg, 1,2 mmol, V = 147 mL). A mistura foi agitada por 16 h em temperatura ambiente e depois sob vácuo, evapora-se. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (20 mL), lavado com uma solução saturada de NaHCO3 (2x 20 mL) e com uma solução saturada de NaCl (2 x 20 ml). A fase orgânica foi seca com Na2SO4 e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash com clorofórmio/metanol (20:1).

Rendimento: 169 mg (41%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.75 (2 H, m); 1.98 (6 H, s); 2.38 (3 H, m); 2.55 (2 H, m); 2.69 (4 H, s); 7.24-7.41 (13 H, m); 7.54 (2 H, d).

Etapa 2:

[4-(Benzil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amino (Diastereoisômero no polar)

O composto título da etapa 1 (160 mg, 0,387 mmol) THF (15 mL) em abs e tratado com LiAlH4 (29 mg, 0,775 mmol) foi adicionado sob argônio. A mistura foi fervida por 7 h, sob refluxo, e então resfriada à temperatura ambiente. A abordagem foi sob refrigeração de THF (5 mL) e H2O (5 mL) agitado por 30 min. A mistura foi filtrada através de uma frita com terra de diatomáceas e extraída com diclorometano (50 mL) lavar. O filtrado combinado foi concentrado no vácuo.

Rendimento: 149 mg (97%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.78 (3 H, s); 1.85 (10 H, s); 2.33 (4 H, m); 3.14 (2 H, bs); 7.04-7.20 (4 H, m); 7.31 (2 H, m); 7.40 (9 H, m).

Exemplo 51:

[4-(benzil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amino (Diastereoisômero polar)

Etapa 1:

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

O composto de título do exemplo 9 (308 mg, 1,0 mmol) THF (15 mL) em abs e TEA (165 mL, 1,2 mmol) e cloreto de benzoíla (168 mg, 1,2 mmol, V = 147 mL). A mistura foi agitada por 16 h em temperatura ambiente e depois sob vácuo, evapora-se. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo

(20 mL), lavada com solução saturada de NaHCO3 (2x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 ml). A fase orgânica foi seca com Na2SO4 e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash com clorofórmio/metanol (20:1).

Rendimento: 304 mg (74%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.63 (2 H, m); 1.92-2.00 (10 H, m); 2.52 (1 H, m); 2.76 (3 H, s); 7.16 (1 H, m); 7.28 (4 H, m); 7.39-7.49 (10 H, m).

Etapa 2:

[4-(benzil-metil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (Diastereoisômero polar)

O composto título da etapa 1 (290 mg, 0,702 mmol) e THF (15 mL) em abs e tratados com LiAlH4 (52 mg, 1,40 mmol) foram adicionado sob argônio. A mistura foi fervida por 7 h, sob refluxo, e então resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de uma frita com terra de diatomáceas e extraída com diclorometano (50 mL) lavar. O filtrado combinado foi concentrado no vácuo.

Rendimento: 250 mg (89%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.43 (1 H, m); 1.72-1.76 (1 H, m); 1.89 (3 H, s); 1.99 (6 H, s); 2.42 (3 H,larga); 3.25 (2 H, bs); 7.16-7.39 (15 H, m).

Exemplo 66:

2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-acetato de etilo (diastereoisômero polar)

Etapa 1:

[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-acetato de etilo -tert-butil éster

Uma solução do composto de título do exemplo 9 (246 mg, 0,8 mmol) e éster do ácido bromoacético tert-butil (132 µl, 0,9 mmol) e DMF (10 mL) em abs foi tratada com carbonato de potássio (124 mg, 0,9 mmol) e agitadas por 20 h em temperatura ambiente. Foi então concentrado no vácuo o solvente é removido, o resíduo em diclorometano (20 mL), tratados com água (2x 10 mL) e solução saturada (2x 10 mL) e seca em Na2SO4. A solução orgânica foi concentrada no vácuo e o resíduo remanescente purificado

por cromatografia flash com acetato de etilo / MeOH 20:01.

Rendimento: 133 mg (39%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.44 (9 H, s); 1.78 (2 H, bs); 1.95 (2 H, bs); 2.09 (6 H, s); 2.21 (3 H, s); 2.43 (4 H, m); 2.92 (2 H, s); 7.16 - 7.31 (10 H, m).

Etapa 2:

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

O composto título da Etapa 1 (130 mg, 0,3 mmol) foi dissolvido em anisol (0,5 mL) e ácido trifluoro-acético (2,5 mL) e agitado por 20 h em temperatura ambiente. Posteriormente, no vácuo, evapora-se o resíduo sólido foi agitada com 1N NaOH, filtrada, o sólido lavado com água e no vácuo, secas.

Rendimento: 69 mg (63%)

Ponto de fusão t: 270–273 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.70 (3 H, br); 1.96 (6 H, s); 2.00 (3 H, s); 2.25 (2 H, m); 2.45 (4 H, m); 3.32 (2 H, s); 7.14 (2 H, m); 7.25 (8 H, m)

Conforme a una instrução descrita como no exemplo 66, foram obtidas as seguintes relações de matérias primas, que foram utilizadas, consulte a seguir na tabela 1-1

Tabela 1-1:

Ex.-Nr.	Reagente	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
67	Ex. 8	2-[(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-ácido acético (Diastereoisômero não polar)	63 (367)

Exemplo 68

[1-(4-Metoxifenil)-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero no polar)

Etapa 1:

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

Magnésio (3,65 g, 150 mmol) e cristal iodo foram apresentados sob atmosfera de nitrogênio e aquecidos. Foi adicionado Éter (10 mL) abs foi adicionada a uma solução de 4-bromoanisole (18,8 mL, 150 mmol) e éter

(150 mL) em abs foi adicionado gota a gota para que o éter ligeiramente fervesse. A solução resultante foi agitada por 1 h em temperatura ambiente e, em seguida, gota a gota na temperatura ambiente com uma solução de 8-dimetilamino-1 [spiro ,4-dioxa-decano 4.5]-8-carbonitrila (10,5 g, 50,0 mmol) e THF (100 mL) em abs, com a solução durante a adição de ebulição em 37-40 ° C aquecidos. A precipitação caiu da solução e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A solução estava sob refrigeração com gelo NH4Cl solução (150 mL), as fases separadas, a fase aquosa extraída três vezes com éter, foram lavadas as fases orgânicas combinadas com solução saturada de NaCl e água, seca com Na2SO4 e evaporado no vácuo concentrado. A cromatografia flash de resíduos com acetato de etilo / metanol (20:01 → 09:01 → 04:01 → 01:04 → MeOH) forneceu o produto desejado.

Rendimento: 6,80 g (47%)

Etapa 2:

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

O composto título da etapa 1 (6,80 g, 23 mmol) foi dissolvido em éter (100 mL), com 5% de H2SO4 aquoso (100 mL) e a solução foi agitada vigorosamente por 2 d a temperatura ambiente. As fases foram separadas e a fase etérea descartada. A fase aquosa foi sob refrigeração com 5N NaOH tornada alcalina e extraída três vezes com éter, as fases orgânicas combinadas lavadas com água, secas com Na2SO4 e evaporadas no vácuo concentrado.Rendimento: 4,20 g (73%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2.00 (6 H, s); 2.01-2.14 (4 H, m); 2.42-2.48 (2 H, m); 2.53-2.63 (2 H, m); 3.76 (3 H, s); 6.93 (2H, d); 7.34 (2 H, d).

Etapa 3:

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

Para uma mistura de ácido clorídrico 4N (1,98 mL) e metanol (2,3 mL) sob resfriamento foi adicionada uma solução aquosa de metilamina 40% (3,50 mL, 40,1 mmol) gota a gota). Depois, uma solução do composto título da etapa 2 (2,00 mg, 08:09 mmol) em metanol (30 mL) e cianeto de potássio (1,32 g, 20,3 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada durante 3

d, a temperatura ambiente e, em seguida, extraído por adição de água (10 mL) com éter 4 vezes. As fases orgânicas combinadas foram secas em Na2SO4 e evaporadas no vácuo concentrado.

Rendimento: 2,23 g (96%), produto não limpo, foi implementado em bruto

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.29 (1 H, m); 1.61 (1 H, m); 1.69-1.86 (4 H, m); 1.90 (6 H, d); 1.93-2.04 (2 H, m); 2.28 (3 H, dd); 2.75 (1 H, dq); 3.75 (3 H, d); 6.90 (2 H, d); 7.23 (2 H, dd).

Etapa 4:

[1-(4-Metoxifenil)-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (diastereoisômero não-polar)

Fenilitio (12,9 mL, 23,3 mmol, 1,8 M em solução de éter dibutílico) foi apresentado sob argônio e a temperatura ambiente, com gotas de uma solução do composto título da etapa 3 (2,23 g, 7,76 mmol) e éter etílico (30 mL) em abs. Na solução de reação aquecida a 35 ° C e um sólido falhou. A mistura de reação foi de 1 h, sob refluxo (banho a 50 ° C.), depois de um banho de refrigeração (00-10 ° C) com 20% de solução aquosa de NH4Cl (20 mL) foi hidrolisada e separada da fase orgânica. A fase aquosa foi extraída com éter (3x 50 mL). As soluções orgânicas combinadas foram secas sobre Na2SO4 e evaporado no vácuo concentrado. Por cromatografia flash (100 g de sílica gel) com acetato de etilo / metanol (20:01 → 09:01 → MeOH → MeOH NH3 + 2%) foi obtido diastereoisômeros não-polar em um grupo misturado com um material de partida e de cetonas e, finalmente, o diastereoisômeros polar. O grupo misto com diastereoisômeros não-polar foi purificado por cromatografia flash repetido com diclorometano / metanol (50:1 → 20:01 → 09:01 → 04:01).

Rendimento: 232 mg (9%), diastereoisômeros não-polar ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.71 (2 H, m); 1.98 (4 H, m); 1.99 (6 H, s); 2.11 (1 H, m); 2.19-2.41 (5 H, m); 3.81 (3 H, s); 6.91 (2 H, m); 7.27 (3 H, m); 7.37 (2 H, m); 7.48 (2 H, m).

Exemplo 69

[1-(4-Metoxifenil)-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (diastereoisô-

mero polar)

Durante a síntese dos compostos título do exemplo 68 como parte da etapa 4 também podem ser isolado diastereoisômero polar.

Rendimento: 177 mg (7%), diastereoisômero polar

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.58-1.92 (4 H, m); 2.03 (4 H, m); 2.07 (6 H, s); 2.10-2.18 (2 H, m); 2.29 (2 H, m); 3.80 (3 H, s); 6.87 (2 H, d); 7.14 (1 H, m); 7.20-7.33 (6 H, m).

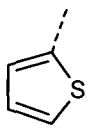
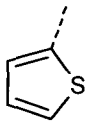
Foram descritas em referência a uma disposição como nos exemplos 68 e 69, com a exceção que levou a reagente de Grignard e os brometos correspondentes ou carbonitrilas são dadas na Tabela 1-2 utilizada, para obter os seguintes compostos.

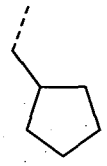
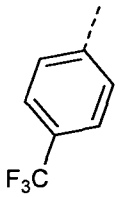
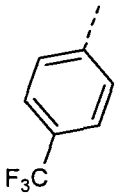
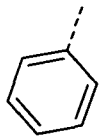
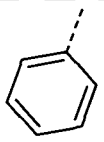
Tabela 1-2:

Carbonitrila

8-Dimetilamino-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-carbonitrila (CN-A)

8-(Pirrolidina-1-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decane-8-carbonitrila (CN-B)

Exemplo.-Nr.	R-Br/MgX	Carbonitrila	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
38		(CN-A)	Dimetil-(4-metilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-amina (Diastereoisômero não polar)	20 (315)
39		(CN-A)	Dimetil-(4-metilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-amina (Diastereoisômero polar)	33 (315)
46		(CN-A)	(1-Butil-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (Diastereoisômero não polar)	2 (289)
47		(CN-A)	(1-Butil-4-metilamino-4-fenil-ciclohexil)-dimetil-amina (Diastereoisômero polar)	28 (289)

Exemplo.-Nr.	R-Br/MgX	Carbonitrila	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
60		(CN-A)	[4-(Ciclofenil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-metil-amin (Diastereoisômero não polar)	8 (315)
61		(CN-A)	[4-(Ciclofenil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-metil-amin (Diastereoisômero polar)	36 (315)
70		(CN-A)	Dimetil-[4-metilamino-4-fenil-1-[4-(trifluormetil)-fenil]-ciclohexil]-amin (Diastereoisômero não polar)	8 (377)
71		(CN-A)	Dimetil-[4-metilamino-4-fenil-1-[4-(trifluormetil)-fenil]-ciclohexil]-amin (Diastereoisômero polar)	7 (377)
147		(CN-B)	(1,4-Difenil-4-pirrolidina-1-il-ciclohexil)-metil-amin (Diastereoisômero polar)	8 (335)
148		(CN-B)	(1,4-Difenil-4-pirrolidina-1-il-ciclohexil)-metil-amin (Diastereoisômero não polar)	3 (335)

Exemplo 74:

[4-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amina (Diastereoisômero polar)

A solução do composto título do exemplo 69 (111 mg, 0,33 mmol) e formol (0,45 mL, 37% solução aquosa) em acetonitrila (3 mL) foi adicionado cianoborohidreto de sódio (83 mg, 1,32 mmol) e agitado por 45 min em temperatura ambiente. Foi então concentrada. Foi adicionado o ácido acético até obter uma reação neutra e agitado por 45 min em temperatura

ambiente. Para workup, o solvente removido no vácuo, o resíduo em 2N NaOH (5 mL) foi adicionado e então extraído com éter (3 x 10 mL). A solução orgânica foi seca com Na2SO4 e evaporada sob vácuo concentrado. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia flash com acetato de etilo/ metanol (1:2 → MeOH).

Rendimento: 82 mg (71%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.62-2.05 (4 H, m); 2.07 (12 H, s); 2.37 (4 H, m); 3.79 (3 H, s); (6.77 (3 H, s); 6.83 (2 H, d); 7.20 (3 H, m); 7.28 (4 H, m).

Exemplo 75:

[4-dimetilamino-1-(4-methoxifenil)-4-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)

A solução do composto título do exemplo 68 (96 mg, 0,28 mmol) e formol (0,39 mL, 37% solução aquosa) em acetonitrila (3 mL) foi adicionado cianoborohidreto de sódio (72 mg, 1,15 mmol) e agitado durante 45 min em temperatura ambiente. Foi então concentrada. O ácido acético até alcançar uma reação neutra foi adicionado e agitado por 45 min em temperatura ambiente. Para workup, o solvente removido no vácuo, o resíduo em 2N NaOH (5 mL) foi adicionado e então com éter (3x 10 mL) extraído. A solução orgânica foi seca com Na2SO4 e evaporada sob vácuo. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia flash com acetato de etilo/ metanol (NH3 02:01 → 01:01 → 01:01 + 2%).

Rendimento: 62 mg (62%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.59 (4 H, m); 1.92 (6 H, s); 1.93 (6 H, s); 2.48 (4 H, m); 3.81 (3 H, s); 6.90 (2 H, m); 7.20-7.41 (7 H, m).

De acordo com uma regra como nos exemplos 74 e 75 com exceção de reagentes que foram usados na tabela 1-3, os seguintes compostos foram obtidos.

Tabela 1-3:

Ex.-Nr.	Reativo (Ex.-Nr.)	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
40	39	[4-(Dimetil-amino)-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	73 (329)
41	38	(4-Dimetilamino-4-fenil-1-tiofen-2-il-ciclohexil)-dimetil-amin (diastereoisômero não polar)	69 (329)
58	46	(4-Butil-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil)-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)	27(303)
59	47	(4-Butil-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil)-dimetil-amin (Diastereoisômer polar)	79 (303)
62	60	[4-(Ciclofentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)	51 (329)
63	61	[4-(Ciclofentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	86 (329)
72	71	[4-(Dimetil-amino)-4-fenil-1-[4-(trifluormetil)-fenil]-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	36 (391)
73	70	[4-Dimetilamino-4-fenil-1-[4-(trifluormetil)-fenil]-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero nao polar)	68 (391)
151	147	(1,4-Difenil-4-pirrodilina-1-il-ciclohexil)-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	34 (349)
152	148	(1,4-Difenil-4-pirrodilina-1-il-ciclohexil)-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)	45 (349)

Exemplo 76:

[4-[(1H-indol-3-yil-metilamino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (diastereoisômero não polar)

Etapa 1:

4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexancarbaldehído

Para uma solução de (metoximetil) trifenilfosfoniocloride (25,7 g, 75,0 mmol) eTHF (100 mL) em abs. a 0 ° C. tert-BuOK sob argônio (8,41 g, 75 mmol) dissolvido THF (100 mL) em abs, por gotejamento. A solução resultante vermelha foi adicionada após 30 minutos em 0 ° C com uma solução de 4-dimetilamino-4 fenil)-cicloexanona (10,9 g, 50,0 mmol) THF (100 mL) em abs e agitado durante a noite em temperatura ambiente. O solvente foi removido no vácuo, o resíduo com ácido sulfúrico 1N (150 mL) e agitado por 2 horas. O precipitado foi separado e filtrado (pH 1) com éter (6x 100 mL), lavada. A solução aquosa foi colocada com 5N NaOH para pH 11 e extraído com acetato de etilo (3x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na2SO4 e evaporadoas no vácuo concentrado.

Rendimento: 11,6 g (100%), óleo marrom

Mistura de diastereoisômeros 1:1

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.18 (1 H, m); 1.59-1.91 (5 H, m); 1.92 (6 H, s); 2.36 (3 H, m); 7.23-7.38 (5 H, m); 9.48 (0.5 H, s); 9.62 (0.5 H, s).

Etapa 2:

4-dimetilamino-1-metil-4-fenil-cilohexancarbaldehídido

A solução do composto título da etapa 1 (11,6 g, 50,0 mmol) em abs. Diclorometano (200 mL) foi adicionado a 0 ° C em argônio com tert-BuOK (6,50 g, 58,0 mmol) e iodeto de metila (3,42 mL, 55,0 mmol). Após 30 minutos, a mistura foi aquecida a temperatura ambiente e depois agitada durante a noite (sólido para fora). A mistura de reação foi lavada com água e solução saturada de NaCl(50 mL), seca com Na2SO4, no vácuo concentrada e o resíduo remanescente purificado por cromatografia flash com acetato de etilo 20:01 / MeOH.

Rendimento: 5,90 g (48%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.83 (1.5 H, s); 1.00 (1.5 H, s); 1.08 (1 H, m); 1.55-1.82 (5 H, m); 1.88 (3 H, s); 1.92 (3 H, s); 2.14-2.32 (2 H, m); 7.27

(5 H, m); 9.36 (0.5 H, s); 9.45 (0.5 H,s).

Etapa 3:

4-dimetilamino-1-metil-4-fenil-ciclohexancarbaldeidoxi

A solução do composto título da etapa 2 (5,90 g, 24,0 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (2,50 g, 36,0 mmol) em termos absolutos. Etanol (100 mL) com Amberlyst A 21 (17,0 g) e agitadas por 20 h em temperatura ambiente. O trocador de íon foi filtrado fora, a solução é evaporada e o resíduo alcalino feita com 1N NaOH. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila, seca em Na2SO4 e evaporada e reduzida no vácuo.

Rendimento: 6,25 g (100%)

Etapa 4

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

Hidreto de lítio e alumínio (1,82 g, 48,0 mmol), sob argônio em abs. THF (200 mL) suspendeu em gotas de uma solução do composto título da etapa 3 (6,25 g, 24,0 mmol) em abs. THF (20 mL) foi adicionado e fervido por 4 horas sob refluxo. A mistura a 10 ° C com água (20 hidrolisada mL) e filtrada através de terra de diatomáceas. O THF foi evaporado no vácuo e removido, o resíduo foi ajustado com 1N NaOH a pH 11 e extraído com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas em Na2SO4,no vácuo. concentrado e separado o resíduo restante por cromatografia flash com MeOH + 1% de NH3.

Rendimento: 1,44 g (24%, diastereoisômero não-polar)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.86 (3 H, s); 1.03 (2 H, m); 1.29 (2 H, m); 1.84 (2 H, m); 1.91 (6 H, s); 2.10 (2 H, m); 2.16 (2 H, s); 7.24 (1 H, m); 7.32 (4 H, m).

Rendimento: 1.53 g (26 %, Diastereoisômero polar)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.72 (3 H, s); 1.00 (2 H, m); 1.49 (2 H, m); 1.83 (2 H, m); 1.90 (6 H, s); 2.05 (2 H, m); 2.39 (2 H, s); 7.23 (1 H, m); 7.34 (4 H, m).

Etapa 5:

[4-[(1H-indol-3-il-metilamino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)

Indol-3-aldeído (203 mg, 1,4 mmol) e o diastereoisômero não-polar da etapa 4 (345 mg, 1,4 mmol) em abs. THF (10 mL),diluido com Na2SO4 (2,0 g) e agitadas por 24 h em temperatura ambiente. Posteriormente, foi adicionado dicloroetano (10 mL) e sodiotriacetoxiboridrido (423 mg, 2,0 mmol) e agitado por um adicional de 24 h em temperatura ambiente. Para o trabalho foi no vácuo, o solvente é removido, o resíduo com EE (20 mL), água (20 mL) e 10% de ácido sulfúrico (para pH 1) foi adicionado e as fases foram separadas. A fase aquosa foi ajustada com 5N NaOH para pH 11 e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas em Na2SO4, no vácuo concentrada e o resíduo restante por cromatografia flash com acetato de etila / MeOH 01:01 +1% NH3 limpa.

Rendimento: 397 mg (76%), sólidos porosos

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.92 (3 H, s); 1.14 (2 H, m); 1.32 (2 H, m); 1.89 (8 H, bs); 2.05 (2 H, m); 2.22 (2 H, s); 3.75 (2 H, s); 6.9-7.54 (10 H, m); 10.75 (1 H, s).

Exemplo 77:

[4-[(1H-indol-3-il-metilamino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)

Indol-3-aldeído (203 mg, 1,4 mmol) e do diastereoisômero polar do exemplo 76, a etapa 4 (345 mg, 1,4 mmol) foram dissolvidas em THF (10 mL)abs, com Na2SO4 (2,0 g) e agitadas por 24 h em temperatura ambiente. Posteriormente, dicloroetano (10 mL) e sódiotriacetoxiborhidrido (423 mg, 2,0 mmol) foi adicionado e agitado por um periodo de 24 h em temperatura ambiente. Para a elaboração o solvente foi removido no vácuo, o resíduo com acetato de etila (20 mL), água (20 mL) e 10% de ácido sulfúrico (para pH 1) foi adicionado e as fases foram separadas. A fase aquosa foi colocada com 5N NaOH para pH 11 e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas em Na2SO4, em vácuo concentrada e o resíduo restante foi limpo por cromatografia flash com acetato de etilo/MeOH (1:1 + 1 % NH_3).

Rendimento: 370 mg (70%)

Ponto de fusão: 55-56 ° C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.78 (3 H, s); 1.02 (2 H, m); 1.57 (3 H, m); 1.79 (2 H, m) 1.86 (6 H, s); 2.02 (2 H, m); 2.44 (2 H, s); 3.89 (2 H, s); 6.97 (1 H, t); 7.06 (1 H, t); 7.22-7.32 (7 H, m); 7.64 (1 H, d); 10.82 (1 H, s).

Exemplo 78:

[4-[(1H-indol-3-il-metil-metil-amino)-metil]-4-metil-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amino (Diastereoisômero não polar)

A solução do composto título do exemplo 76 (300 mg, 0,8 mmol) e formalina (1,2 mL, 37% solução aquosa) em acetonitrila (10 mL) foi adicionado em parcelas com cianoborohidreto de sódio (201 mg, 3,2 mmol) e durante 2 h em temperatura ambiente foi agitado. Foi então concentrada. Foi adicionado ácido acético até obter uma reação neutra e agitado por 45 min em temperatura ambiente.

Para workup, o solvente removido no vácuo, o resíduo em 2N NaOH (10 mL) foi adicionado e então com éter (3x 20 mL) extraída. A solução orgânica foi seca com Na2SO4 e evaporado sob vácuo concentrado. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia flash com acetato de etilo/MeOH (1:1).

Rendimento: 189 mg (56%)

Segundo a NMR e LCMS, esta é a ligação hidroximetil, que estava em 1N NaOH (2 mL) e THF (2 mL) e fervido por 2 h, sob refluxo. Foi então extraída com éter (2x 20 mL). A solução orgânica foi seca com Na2SO4 e evaporado sob vácuo. concentrado. O resíduo restante foi limpo por cromatografia flash com EA / MeOH (1:1 + 1% de NH3).

Rendimento: 119 mg (38%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.04 (3 H, s); 1.32 (4 H, m); 1.87 (2 H, m); 2.05 (6 H, s) 2.14 (2 H, s); 2.15 (3 H, s); 2.34 (2 H, m); 3.63 (2 H, s); 6.78 (1 H, s); 7.08 (1 H, t); 7.17 (1 H, t); 7.30-7.41 (6 H, m); 7.62 (1 H, d); 7.99 (1 H, s).

Exemplo 79:

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

A solução do composto título do exemplo 77 (300 mg, 0,8 mmol) e formalina (1,2 mL, 37% solução aquosa) em acetonitrila (10 mL) foi adicio-

nado em parcelas com cianoborohidreto de sódio (201 mg, 3,2 mmol) e foi agitado durante 2 h em temperatura ambiente. Foi então concentrada. Foi adicionado o ácido acético até reação neutra e por 45 min na temperatura ambiente, agitado, e o solvente removido no vácuo, o resíduo em NaOH 2N (10 mL) foi adicionado e então com éter (3x 20 mL) extraído. A solução orgânica foi seca com Na2SO4 e evaporado sob vácuo concentrado. O resíduo remanescente foi tratado com EE/MeOH (1:1, 5 mL), foi reduzido a um sólido incolor, o que foi separado. Segundo a RMN e LCMS, estas foram as ligações/uniões Hidroximetil.

As soluções alcalinas mãe estavam concentrada (240 mg), ele também atuou na conexão Hidroximetil.

Rendimento: 299 mg (89%)

A conexão Hidroximetil (240 mg, 0,57 mmol)) foi dissolvido em 1N NaOH (2 mL) e THF (2 mL) e foi fervida por 2 h, sob refluxo. Foi então extraída com éter (2x 20 mL). A solução orgânica foi seca com Na2SO4 e evaporado sob vácuo concentrado. O resíduo restante foi limpo por cromatografia flash com EA / MeOH (1:1 + 1% de NH3).

Rendimento: 181 mg (82%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88 (3 H, s); 1.13 (2 H, m); 1.74 (2 H, m); 1.80 (4 H, m) 2.10 (6 H, s); 2.29 (3 H, s); 2.44 (2 H, s); 3.78 (2 H, s); 7.10-7.40 (9 H, m); 7.85 (1 H, d); 8.24 (1 H, s).

Exemplo 80:

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

Como parte da síntese do exemplo 79 foi a conexão Hidroximetil como intermediário.

Rendimento: 299 mg (89%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.41 (2 H, m); 0.62 (2 H, m); 0.65 (3 H, s); 1.27 (2 H, m) 1.61 (2 H, m); 1.75 (6 H, s); 2.28 (2 H, s); 2.47 (3 H, s); 3.64 (2 H, s); 5.63 (2 H, s); 7.01 (2 H, m); 7.14-7.40 (7 H, m); 7.76 (1 H, d)

Ejemplo 86:

[4-[[4,6-Bis(metilamino)-[1,3,5]triacina-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-

dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)

O composto título do exemplo 103 (200 mg, 0,31 mmol) foi dissolvido em uma solução de metilamina 33% em etanol (2 mL) e 30 min e aquecido a 100 ° C e agitado por 60 min a 120 ° C. O precipitado foi removido por sucção e seco no vácuo.

Rendimento: 89 mg (64%)

Ponto de fusão: 250-252 ° C

^{1}H-NMR (DMSO): 1.65 (2 H, m); 1.96 (6 H, s); 2.41 (4 H, m); 2.60 (6 H, s); 3.06 (5 H, m); 6.21 (2 H, m); 7.16-7.43 (10 H, m).

Exemplo 87:

[4-[[4-(4-metoxi-fenoxi)-6-metilamino-[1,3,5]triacina-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)

No contexto da síntese dos compostos título do exemplo 86 A solução mãe foi evaporada no vácuo, concentrada e o resíduo remanescente purificado por cromatografia flash com acetato de etilo.

Rendimento: 25 mg (15%)

Ponto de fusão: 181-182 ° C

^{1}H-NMR (DMSO), Temp: 100 °C: 1.70 (2 H, m); 1.99 (6 H, s); 2.24 (2 H, m); 2.38 (2 H, m); 2.56 (2 H, m); 2.67 (3 H, d); 2.96 (3 H, s); 3.76 (3 H, s); 6.71 (1 H, m); 6.98 (3 H, m); 7.15-7.38 (10 H, m).

Conforme a uma instrução, que foi descrita nos exemplos 86 e 87, foram obtidos os seguintes resultados, com exceção de que o reagente foi utilizado, como segue na tabela 1-4 .

Tabela 1-4:

Ex - Nr.	Reagente	Método segundo	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
90	Ex. 100	ex. 86	[4-[[4,6-Bis(metilamino)-[1,3,5]triacina-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amino (Diastereisômero polar)	13 (446)

Ex - Nr.	Reagente	Método segundo	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
91	Ex. 100	ex. 87	[4-[[4-(4-metoxi-fenoxil)-6-metilamino-[1,3,5]triacina-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amino (Diastereoisômer polar)	59 (539)

Exemplo 94:

[4-(dimetil-amino)-1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-yl)-ciclohexil]-dimetil-amino (Diastereoisômero polar)

Etapa 1:

4-(dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-1-(3-metil-1H-indol-2-yl)ciclohexanol (Diastereoisômero polar e não polar).

Em uma atmosfera de argônio foi adicionado lentamente a uma solução de escatol (1,00 g, 7,62 mmol) em tetraidrofurano absoluto (25 ml) a -78 ° C n-butil (8,39 mmol, 3,35 ml, 2 , 5M em hexano). É formado um precipitado incolor. Após 10 minutos a solução foi aquecida à temperatura ambiente. Foi então introduzido na mistura de reação de cerca de 3 min de dióxido de carbono. É formada uma solução incolor. Depois de 5 minutos em temperatura ambiente os componentes voláteis foram completamente removidas em um vácuo (banho de água a temperatura ≤ 30 ° C). O resíduo sólido incolor foi novamente dissolvido em tetrahidrofurano absoluto (20 ml). A mistura de reação de cor amarela foi resfriada a -78 ° C e tert-butil lítio (8,39 mmol, 5,59 ml, 1,5 M e adicionado em gotejamento o pentano). É formada uma solução de cor laranja. Esta foi agitada por 1 h à temperatura de -20 ° C e, em seguida, resfriada a -78 ° C. Posteriormente, 4 - (dimetilamino) -4 - (3-fluorofenil) ciclohexanona [1,97 g, 8,39 mmol, em tetrahidrofurano absoluto (20 ml)] em gotas e a solução resultante foram agitadas por 2 horas. Em seguida, solução saturada de cloreto de amônio aquoso (50 ml) adicionado gota a gota à mistura de reação, agitada por 10 min, a mistura é aquecida de 0 ° C e agitada por 20 min. Então 2N solução aquosa de cloreto de hidrogênio (50 ml) foi adicionado e agitado por 10 min (desenvolvimento fácil de gases). Posteriormente, o pH da suspensão leitosa com solução saturada de bicar-

bonato de sódio (50 ml) 5N e solução de hidróxido de sódio (20 ml feita) de base. Após 10 minutos as fases foram separadas. A fase orgânica contém um sólido incolor. As fases foram separadas. A fase aquosa foi lavada e extraída com diclorometano / metanol 20: 1 (3 x 50ml).

As soluções orgânicas foram combinadas. Os componentes voláteis foram removidos em um vácuo. O restante do pó marrom foi extraído com metanol (5 x 75ml). O resíduo constituído exclusivamente pela 6b/7b diastereoisômeros não-polar (450 mg (1,23 mmol, 16%). Os extratos foram concentrados sob vácuo a seco. O resíduo foi dissolvido em metanol (registrado a cerca de 30 ml). Um sólido brilhante não foi dissolvido. Esta foi separada por meio de uma frita e, em seguida, seca em vácuo. Havia 980 mg (2,67 mmol, 35%) de um pó incolor obtidos. Tratava-se de dois diastereoisômeros.

A solução mãe foi cromatograficamente separadas em gel de sílica [60 g (150), triclorometano/etanol a 50: 1 (500 ml), 19 1 (500 ml), 9 ° 1: (300 ml), 5: 1 (300 ml), 1: 1 (300 ml), 0,5% trietilamina, melhor com triclorometano etanol/100: 1] começo. As frações resultantes dos dois diastereoisômero não polares foram recristalizadas em metanol. Foram obtido 93 mg (0,25 mmol, 3%) de diastereoisômeros não-polar (Smp 197-202 ° C) e 146 mg (0,40 mmol, 5%) de diastereoisômeros polar (179-188 ° C).

13C{1H}-NMR (101 MHz, DMSO-D6, δ ppm, mais diastereoisômeros polar): 9.5 (1 C), 28.4 (2 C), 32.5 (2 C), 37.8 (2 C), 58.2 (1 C, br), 69.4 (1 C), 102.7 (1 C), 111.0 (1 C), 113.0 (1 C, d, J = 21 Hz), 113.4 (1 C, d, J = 21 Hz), 117.3 (1 C), 117.8 (1 C) 119.9 (1 C), 122.6 (1 C, d, J = 2 Hz), 128.9 (1 C, J = 8 Hz), 129.8 (1 C), 133.9 (1 C), 142.1 (1 C, br), 142.7 (1 C, d, J = 5 Hz), 161.9 (1 C, d, J = 242 Hz)

13C{1H}-NMR (101 MHz, DMSO-D6, δ ppm, mais diastereoisômeros polar): 9.0 (1 C), 26.9 (2 C, br), 33.5 (2 C), 37.6 (2 C), 55.9 (1 C, br), 68.5 (1 C), 102.3 (1 C), 110.9 (1 C), 113.5 (1 C, sbr), 115.8 (1 C, sbr), 117.2 (1 C), 117.8 (1 C) 120.0 (1 C), 125.0 (1 C, sbr), 126.6 (1 C), 130.0 (1 C, br), 133.7 (1 C), 141.1 (1 C, br), 162.4 (1 C, d, J = 244 Hz), n.b. (1 C)

Etapa 2:

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

O álcool a partir da etapa 1 (ambos diastereoisômeros, 2,20 g, 6,00 mmol) foi suspenso a -78 ° C em diclorometano absoluto (50 ml). Foram adicionados sucessivamente trietilamina (3,65 g, 36,02 mmol, 4,99 mL, 0,73 g / ml), DMAP (16 mg, 0,12 mmol) e DAST (2,90 g, 18,01 mmol , 2,36 ml, 1,23 g / ml). A solução foi agitada por 1 h em -78 ° C. Posteriormente, a mistura de reação durante 10 horas (à noite) mantida em temperatura ambiente. Em seguida, uma solução saturada de bicarbonato de sódio (50 ml) foi adicionada e agitada por 15 min (- acabou até o desenvolvimento de gás -). Posteriormente, o hidróxido de sódio (5N, adicionou 20 ml) e agitadas por 10 min. As fases foram separadas.

A fase de vermelho-marrom orgânico foi concentrada sob vácuo até a secura. E foi posteriormente dissolvido o sólido resultante marrom em metanol (50 ml).

A fase aquosa foi evaporada à secura sob vácuo também. O resíduo claro foi lavado e extraído com metanol (5 x 75 ml).

As soluções de metanol foram concentradas sob vácuo a seco. O resíduo foi extraído pela primeira vez com diclorometano (2 x 30 ml) e, em seguida com metanol (5 x 75ml). Ele permaneceu um sólido brilhante.

Os extratos metanol foram concentrados sob vácuo a seco. Restava 1,20 g (3,26 mmol, 54%) do produto como um sólido brilhante.

Os extratos em diclorometano foram concentrados sob vácuo a seco. O resíduo foi dissolvido em metanol (gravado 5 ml) e deixar repousar. Precipitou um sólido branco. Forma obtidos ainda 0,43 g (1,16 mmol, 19%) do produto (Smp 175 ° C).

$^{13}C\{^{1}H\}$-NMR (101 MHz, DMSO-D_6, δ ppm): 11.2 (1 C), 29.8 (2 C), 30.3 (2 C), 40.6 (2 C), 81.2 (1 C, d, J = 2 Hz), 83.2 (1 C), 111.5 (1 C), 114.4 (1 C), 116.7 (1 C, d, J = 23 Hz), 117.6 (1 C, d, J = 21 Hz), 119.11 (1 C), 119.13 (1 C) 121.7 (1 C), 123.4 (1 C), 125.6 (1 C, J = 3 Hz), 128.8 (1 C), 131.0 (1 C, d, J = 8 Hz), 132.2 (1 C, d, J = 7 Hz), 135.8 (1 C), 162.3 (1 C, d, J = 244 Hz)

Etapa 3:

[4-(dimetil-amino)-1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amino (Diastereoisômero polar)

O composto título da etapa 2 (500 mg, 1,36 mmol) foi suspendido em acetonitrila/ metanol (1: 1, 20 ml). Em seguida foi adicionada dimetilamina (2M em tetrahidrofurano, 14 ml, 27,15 mmol) e agitados por 2 d, à temperatura ambiente. A solução foi agitada por 6 h, a 80 ° C (temperatura do banho de óleo), em seguida, montados em sílica gel grosso e separados por cromatografia flash em gel de sílica [60 (150g), triclorometano/etanol a 50: 1 (1000 ml), 19: 1 (500 ml), 9 1 (1.000 ml), 0.5% trietillamina]. Foi isolado o primeiro diastereoisômeros não-polar. Além disso, foram isolados 250 mg de uma mistura sólida. A mistura de sólidos foi em metanol (10 ml), 50 mg de hidróxido de potássio e agitada por 10 min. Os componentes voláteis foram removidos em um vácuo. O resíduo claro foi lavado e extraído com acetato de etilo (3 x 20 ml). Os extratos foram libertados a partir de componentes voláteis no vácuo. Foram isolados 135 mg (0,34 mmol, 25%) dos diastereoisômeros polar (Smp 65-73 °C).

$^{13}C\{^{1}H\}$-NMR (101 MHz, DMSO-D_6, δ ppm, Diastereoisômero polar): 10.7 (1 C), 28.8 (2 C, br), 29.3 (2 C, br), 37.7 (2 C), 38.7 (2 C), 58.7 (1 C, br), 60.5 (1 C, br), 107.0 (1 C, br), 110.5 (1 C), 112.9 (1 C, d, J = 21 Hz), 113.7 (1 C, d, J = 21 Hz), 117.5 (1 C), 117.7 (1 C), 120.4 (1 C), 122.9 (1 C, br), 128.9 (1 C, d, J = 8 Hz), 129.0 (1 C), 132.5 (1 C, sbr), 134.5 (1 C), 141.4 (1 C, br), 161.9 (1 C, d, J = 243 Hz)

Exemplo 97:

[4-(dimetil-amino)-1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-yl)-ciclohexil]-dimetil-amino (Diastereoisômero não polar)

Durante a síntese dos compostos título do exemplo 94 Etapa 3 foi também o diastereoisômero não-polar. Foram isolados 152 mg (0,39 mmol, 29%) (Smp 126-132 ° C).

$^{13}C\{^{1}H\}$-NMR (101 MHz, DMSO-D_6, δ ppm, Diastereoisômero não polar): 10.7 (1 C), 29.6 (2 C, br), 29.7 (2 C, br), 37.8 (2 C), 38.7 (2 C), 60.0 (1 C, br), 60.6 (1 C, br), 107.0 (1 C, br), 110.5 (1 C), 113.0 (1 C, d, J =

21 Hz), 114.2 (1 C, d, J = 21 Hz), 117.5 (1 C), 117.8 (1 C), 120.4 (1 C), 123.5 (1 C, br), 129.1 (1 C), 129.1 (1 C, d, J = 6 Hz), 132.2 (1 C, br), 134.6 (1 C), 140.4 (1 C, br), 162.2 (1 C, d, J = 242 Hz)

De acordo com uma regra, como foram descritas nos exemplos 94 e 97, exceto as matérias-primas, usado para obter os seguintes compostos como são dadas na Tabela 1-5.

Tabela 1-5:

Índole:

Escatol

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

Cetona:

4-Dimetilamino-4-fenilciclohexanon (BB-A)

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

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

Ex.-Nr.	Indol	Cetona	Amina	Produto	Cy* (%) / MS (m/z)
35	Escatol	BB-A	Dimetilamina	[4-(Dimetil-amino)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	27(376)
36	Escatol	BB-A	Dimetilamina	[4-(Dimetil-amino)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)	25(376)
53	Escatol	BB-A	Pirrodilina	Dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrodilina-1-il-ciclohexil]-amindihidroclorid (Diastereoisômero polar)	17(402)

Ex.-Nr.	Indol	Cetona	Amina	Produto	Cy* (%) / MS (m/z)
54	Escatol	BB-A	Pirrodilina	Dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrodilina-1-yl-ciclohexil]-amin (Diastereoisômero não polar)	48(402)
56	Escatol	BB-A	Azetidin	[4-(Azetidin-1-il)-4-(3-metil-1H-indol-2-yl)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amino (Diastereoisômero não polar)	19(388)
82	Escatol	BB-A	Metilamin	[4-Dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-metil-amin (Diastereoisômero polar)	26(362)
83	Escatol	BB-A	Metilamin	[4-Dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-yl)-4-fenil-ciclohexil]-metil-amin (Diastereomer no polar)	22(362)
84	Escatol	BB-A	Benzilamin	Benzilo-[4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-fenil-ciclohexil]-amin; 2-Hidroxi-propan-1,2,3-tricarbonsäure	12(438)
95	Escatol	BB-B	Azetidin	4-(Azetidin-1-yl)-1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamin (Diastereoisômero não polar)	33(406)
96	Escatol	BB-B	Azetidin	4-(Azetidin-1-yl)-1-(3-fluorofenil)-N,N-dimetil-4-(3-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanamin (Diastereoisômero polar)	4(406)

Ex.-Nr.	Indol	Cetona	Amina	Produto	Cy* (%) / MS (m/z)
108	Escatol	BB-B	Pirrodilina	[1-(3-Fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-pirrodilina-1-il-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)	36(420)
109	Escatol	BB-B	Pirrodilina	[1-(3-Fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-pirrodilina-1-il-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	29(420)
110	Escatol	BB-B	Metilamin	[1-(3-Fluorfenil)-4-metilamino-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amin	10(380)
111	Escatol	BB-A	Piperidin	Dimetil-[4-(3-metil-1H-indol-2-yl)-1-fenil-4-piperidin-1-yl-ciclohexil]-amin (Diastereoisômero não polar)	23(416)
112	Escatol	BB-B	Piperidin	[1-(3-Fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-piperidin-1-il-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	4(434)
133	Escatol	BB-B	Piperidin	[1-(3-Fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-piperidin-1-il-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)	35 (434)

Ex.-Nr.	Indol	Cetona	Amina	Produto	Cy* (%) / MS (m/z)
113	IN-A	BB-A	Dimetilamin	[4-(Dimetil-amino)-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	41(394)
125	IN-A	BB-A	Dimetilamin	[4-(Dimetil-amino)-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)	27(394)
126	IN-A	BB-A	Pirrodilina	[4-(5-Fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrodilina-1-il-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)	42 (420)
132	IN-A	BB-A	Pirrodilina	[4-(5-Fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-fenil-4-pirrodilina-1-il-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	38 (420)
134	IN-A	BB-B	Azetidin	[4-(Azetidin-1-yl)-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-(3-fluorfenil)-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	55 (406)
135	IN-A	BB-B	Azetidin	[4-(Azetidin-1-il)-4-(5-fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-1-(3-fluorfenil)-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)	28 (406)

Ex.-Nr.	Indol	Cetona	Amina	Produto	Cy* (%) / MS (m/z)
136	IN-A	BB-A	Morfolin	[4-(5-Fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-4-morpholin-4-il-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	30 (436)
140	IN-A	BB-A	Morfolin	[4-(5-Fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-4-morfolin-4-il-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)	15 (436)
137	IN-A	BB-A	Metilamin	[4-(5-Fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-4-metilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)	11 (380)
138	IN-A	BB-A	Metilamin	[4-(5-Fluor-3-metil-1H-indol-2-il)-4-metilamino-1-fenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	11 (380)
139	IN-A	BB-C	Metilamin	Dimetil-[4-metilamino-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-tiofen-2-il-ciclohexil]-amin (Diastereoisômero polar)	21 (368)
150	IN-A	BB-C	Metilamin	Dimetil-[4-metilamino-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-1-tiofen-2-il-ciclohexil]-amin (Diastereoisômero não polar)	46(368)

Ex.-Nr.	Indol	Cetona	Amina	Produto	Cy* (%) / MS (m/z)
159	IN-A	BB-B	Ciclohexilmetilamin	[4-(Ciclohexil-metilamino)-1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)	43 (462)
160	IN-A	BB-B	Ciclofentilamino	[4-(Ciclofentilamino)-1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)	36 (434)
161	IN-A	BB-B	Anilin	[4-Anilino-1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-ciclohexil]-dimetil-amino	28 (381; M+1-NMe_2-Me)
162	IN-A	BB-B	4-Aminopiridin	[1-(3-fluorfenil)-4-(3-metil-1H-indol-2-il)-4-(piridin-4-ilamino)-ciclohexil]-dimetil-amino	5 (443)

* para a última etapa.

De acordo a uma instrução que está descrita no exemplo 86, foram obtidas as seguintes relaciones, com a exceção de que as aminas y o reativo/reagente foram utilizados, como o encabeça a tabela 1-6, utilizada em caso de aminos que fervem a altas temperaturas também são trabalhadas sem dissolvente.

Tabela 1-6:

Ex.-Nr.	Reativo	Amina	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
129	Ex. 91	Piperidin	Dimetil-[4-[metil-(4-metilamino-6-piperidin-1-il-[1,3,5]triacina-2-yl)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amin (Diastereoisômero polar)	89 (500)
141	Ex.87	Anilin	[4-[(4-Anilino-6-metilamino-[1,3,5]triacina-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)	38 (508)
142	Ex.91	*N*-isopropilmetilamin	[4-[[4-(Isopropyl-metil-amino)-6-metilamino-[1,3,5]triacina-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	44 (488)
143	Ex.91	Anilin	[4-[(4-Anilino-6-metilamino-[1,3,5]triacina-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	84 (508)
144	Ex.91	Benziloamina	[4-[[4-(Benziloamino)-6-metilamino-[1,3,5]triacina-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	90 (522)
145	Ex.91	Butilamin	[4-[(4-Butilamino-6-metilamino-[1,3,5]triacina-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	86(488)

Exemplo 100:

4-[[4,6-Bis(4-metoxi-fenoxi)-[1,3,5]-triazin-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)

A solução do composto título de exemplo 9 (616 mg, 2,0 mmol) e 4 metoxifenilcianato (895 mg, 6,0 mmol) e Acetona (20 mL)em abs foi agitada por 3 d, a temperatura ambiente. Posteriormente, no vácuo. O solvente é removido e o resíduo remanescente purificado por cromatografia flash com acetato de etilo/ MeOH (20:1)

Rendimento: 1,16 g (92%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.77 (4 H, m); 1.89 (6 H, s); 2.50 (4 H, m); 3.07 (3 H, s); 3.76 (6 H, s); 6.84 - 7.36 (18 H, m).

Exemplo 103:

[4-[[4,6-Bis(4-metoxi-fenoxil)-[1,3,5]triacina-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amino (Diastereoisômero no polar)

A solução do composto título do exemplo 8 (154 mg, 0,5 mmol) e 4 metoxifenilcianato (224 mg, 1,5 mmol) em abs. Acetona (10 mL) foi agitada por 3 d, a temperatura ambiente. Posteriormente, no vácuo o solvente é removido e o resíduo restante por cromatografia flash com álcool etílico acetato/hexano (1:1).

Rendimento: 226 mg (72%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.80 (4 H, m); 1.96 (6 H, s); 2.28 (2 H, m); 2.43 (2 H, m); 3.04 (3 H, s); 3.80 (6 H, s); 6.89 - 7.40 (18 H, m).

Conforme a una instrução como está descrita no exemplo 24,foram obtidas as seguintes relações, com a exceção de que foram utilizados reagentes de sulfonilação e amina como é indicado na tabela 1-7 os seguintes compostos foram obtidos.

Tabla 1-7:

Ex.-Nr.	Amin	Reagentes	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
25	Ex. 8	Cloreto de acetila	N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-acetamide (Diastereoisômero não polar)	68 (351)

Ex.-Nr.	Amin	Reagentes	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
26	Ex. 9	Cloreto de sulfonil metano	N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-amida de ácido metanossulfónico (Diastereoisômero polar)	36(387)
27	Ex. 9	Acido cloridrico cinâmico (Zim)	(E)-N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-fenil-acrilamida (Diastereoisômero polar)	90(439)
28	Ex. 9	Cloreto de Acetil	N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-acetamid (Diastereoisômero polar)	65 (351)
29	Ex. 8	Benzil isocianato	3-Bencilo-1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-1-metil-uréia (Diastereoisômero não polar)	79 (442)
30	Ex. 9	Benzil isocianato	3-Bencilo-1-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-1-metil-uréia (Diastereoisômero polar)	88 (442)
31	Ex. 8	Etilisocianato	1-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-ethyl-1-metil-uréia (Diastereoisômero não polar)	60 (380)
32	Ex. 9	Etilisocianato	1-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-ethyl-1-metil-uréia (Diastereoisômero polar)	100 (380)
43	Ex. 42, Etapa 4 (não polar)	Acido clorhídrido Cinâmico/Zimt	(E)-N-[[4-Dimetilamino-4-(3-fluorfenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-3-fenil-acrilamida (Diastereoisômero não polar)	96(395)

Ex.-Nr.	Amin	Reagentes	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
44	Ex. 42, Etapa 4 (não polar)	(E)-2-Cloreto de fenil eteno sulfonila	(E)-N-[[4-Dimetilamino-4-(3-fluorfenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-2-fenil-amida de acido etenosul-fon (Diastereoisômero não polar)	68(431)
45	Ex. 42, Etapa 4 (polar)	E)-2- Cloreto de fenil eteno sulfonila	(E)-N-[[4-Dimetilamino-4-(3-fluorfenil)-1-metil-ciclohexil]-metil]-2-fenil-amida de acido etenosul-fon (Diastereoisômero polar)	66(431)
52	Ex. 9	Cloreto de difenil acetila	N-[4-(Dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N-metil-2,2-difenil-acetamida (Diastereoisômero polar)	23 (337)
57	Ej. 8	Cloreto de sulfonil metano	N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-amida de ácido metanossulfónico (Diastereoisômero não polar)	15 (387)
64	Ex. 60	Ácido clorhídrido cinâmico/ Zimt	(E)-N-[4-(Ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida (Diastereoisômero não polar)	75 (445)
65	Ex. 61	Ácido clorídrido cinâmico Zimt	(E)-N-[4-(Ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-ciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamid (Diastereoisômero polar)	63 (445)
81	Ex. 82	Ácido clorhídrido cinâmico/ Zimt	(E)-N-[4-Dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-yl)-4-fenil-ciclohexil]-N-metil-3-fenil-acrilamid (Diastereoisômero polar)	17 (492)

Ex.-Nr.	Amin	Reagentes	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
88	Ex. 8	Cloridrato de ácido nicotínico	N-[4-(Dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N-metil-piridin-3-carboxamida(Diastereoisômero não polar)	58 (414)
92	Ex. 9	1-Metil-1*H*-pirazol-3-Cloreto de ácido carboxilico	N-[4-(Dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-N,1-dimetil-1H-pyrazol-3-carboxamida (Diastereoisômero polar)	93 (417)
98	Ex. 8	3-Trifluormetil-cloreto de benzoila	N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-(trifluormetil)-benzamida (Diastereoisômero não polar)	43 (481)
99	Ex. 9	3-(Trifluormetil) cloreto de benzoila	N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-3-(trifluormetil)-benzamida (Diastereoisômero polar)	67 (481)
104	Ex. 8	4-Metoxi-fenil-cloreto de ácido carboxílico	N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-4-methoxy-N-metil-benzamida (Diastereoisômero não polar)	59 (443)
105	Ex. 9	4-Metoxi-fenil-cloreto de ácido carboxílico	N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-4-methoxy-N-metil-benzamida (Diastereoisômero polar)	90 (443)
116	Ex. 8	3-cloreto de fluor benzoila	N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-fluor-N-metil-benzamida (Diastereoisômero não polar)	49 (431)

Ex.-Nr.	Amin	Reagentes	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
117	Ex. 9	3- cloreto de fluor benzoila	N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-3-fluor-N-metil-benzamida (Diastereoisômero polar)	84 (431)
165	Ex. 9	Ciclohexano cloreto de ácido carboxílico	N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-ácido Cicloexanocarboxílicos amida (Diastereoisômero polar)	50 (419)
166	Ex. 9	Tetrahidro-pirano-4- cloreto de ácido carboxílico	N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-tetrahidro-pirano-4-carboxamida (Diastereoisômero polar)	30 (421)
169	Ex. 9	1-Metil-piperidin-4-cloreto de ácido carboxílico	N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N,1-dimetil-piperidin-4-carboxamida (Diastereoisômero polar)	79 (434)

Conforme a instrução, que está descrita no exemplo 48, etapa 2, foram obtidas as seguintes relações, com a excepção, que as amidas foram utilizadas, como está indicado na tabelas 1-8.

Tabela 1-8:

BB-1:

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

A solução do composto título de exemplo 9 (308 mg, 1,0 mmol) e trietilamina (334 µl, 2.4 mmol) em abs. THF (15 mL) foi tratada com ácido clorídrico de nicotina (214 mg, 1,2 mmol) e agitada por 3 d, a temperatura ambiente. Posteriormente, no vácuo o solvente é removido, o resíduo restante dissolvido em acetato de etilo, lavado com uma solução de $NaHCO_3$ e uma solução de Nasceu, lavadas, secas em Na_2SO_4 e purificado por cromatografia flash com acetato de etilo MeOH 1:1.

Rendimento: 300 mg (73%), sólidos porosos

^{1}H-NMR (DMSO): 1.67 (2 H, m); 1.92 (2 H, m); 1.98 (8 H, s);

2.48 (2 H, m); 2.80 (3 H, s); 7.15-7.41 (10 H, m); 7.52 (1 H, m); 7.92 (1 H, m); 8.69 (2 H, m).

Ex.-Nr.	Amida	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
85	BB-1	Dimetil-[4-[metil-(pyridin-3-yl-metil)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amin (Diastereoisômero polar)	37 (400)
89	Ex. 89	Dimetil-[4-[metil-(pyridin-3-yl-metil)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amin (Diastereoisômero não polar)	73 (400)
101	Ex. 92	(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil]-amin (Diastereoisômero polar)	71 (403)
102	Ex. 93	(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil]-amin (Diastereoisômero não polar)	67 (403)
106	Ex. 105	(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-[(4-metoxifenil)-metil]-metil-amin (Diastereoisômero polar)	85 (429)
107	Ex.104	(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-[(4-metoxifenil)-metil]-metil-amin (Diastereoisômero não polar)	77 (429)
114	Ex. 99	(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[[3-(trifluormetil)fenil]-metil]-amin (Diastereoisômero polar)	81 (467)
115	Ex. 98	(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[[3-(trifluormetil)fenil]-metil]-amin (Diastereoisômero no polar)	42 (467)
118	Ex. 116	(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-[(3-fluorfenil)-metil]-metil-amin (Diastereoisômero não polar)	98 (417)
119	Ex. 117	(4-Dimetilamino-1,4-difenyl-ciclohexil)-[(3-fluorfenil)-metil]-metil-amin (Diastereoisômero polar)	99 (417)
167	Ex. 165	Ciclohexil-metil-(4-dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amin (Diastereoisômero polar)	84 (405)

Ex.-Nr.	Amida	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
168	Ex. 166	(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-(tetrahidro-pirano-4-il-metil)-amin (Diastereoisômero polar)	44 (407)
170	Ex. 169	(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-[(1-metil-piperidin-4-il)-metil]-amin (Diastereoisômero polar)	93 (420)

Exemplo 120:

2-[(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-etanol (Diastereoisômero polar)

Etapa 1:

[(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]- éster metílico de ácido acetico

O composto de título e do exemplo 9 (463 mg, 1,50 mmol) em ABS. DMF (10 mL) e carbonato de potássio (347 mg, 1,65 mmol) e bromoacetato metila (157 µL, 1,65 mmol). A mistura foi agitada por 3 d, a temperatura ambiente e sob vácuo. ,evapora-se. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (50 mL) e lavado com água (2 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL), a fase orgânica seca em Na_2SO_4 e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash com acetato de etilo/metanol (9:1).

Rendimento: 338 mg (59%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.73 (4 H, m); 1.96 (6 H, s); 2.04 (3 H, s); 2.31 (4 H, m); 2.96 (2 H, m); 3.58 (3 H, s); 7.17 (2 H, m); 7.28 (8 H, m).

Etapa 2:

2-[(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-ethanol (Diastereoisômero polar)

O composto título da etapa 1 (322 mg, 0,85 mmol) em ABS. THF (15 mL), tratados com LiAlH4 (64 mg, 1,69 mmol) foi adicionado sob argônio e fervida por 3 h, sob refluxo. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, misturada com gelo de refrigeração com THF (10 mL) e H2O (5 mL) e agitada por 30 min. A mistura foi filtrada através de uma frita com terra de diatomáceas e a terra diatomácea com diclorometano (50 ml). Os filtrados combi-

nados foram concentrados no vácuo concentrado. O produto bruto foi lavado com água (10 mL) e diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na2SO4 e concentrada no vácuo concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash com acetato de etilo/metanol (1:1).

Rendimento: 213 mg (71%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.72 (4 H, m); 1.95 (6 H, s); 2.06 (3 H, s); 2.19 (2 H, m); 2.29 (4 H, m); 3.39 (2 H, m); 4.25 (1 H, m); 7.17 (2 H, m); 7.27 (8 H, m).

Exemplo 122:

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

O composto de título do exemplo 66 (293 mg, 0,8 mmol) e DMF (10 mL)em abs e tratados com hidrato de N-hidroxibenzotriazole (135 mg, 0,88 mmol) eTEA (1,11 mL, 8,0 mmol). Após 30 minutos foi adicionado N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil- cloridrato de carbodiimida (460 mg, 2.4 mmol)e metilamina (440 µL, 0,88 mmol, solução 2M em THF) e agitado durante a noite em temperatura ambiente. A solução foi filtrada e concentrada no vácuo concentrado. Por cromatografia flash do resíduo com acetato de etilo / MeOH (4:1 → 1:1) foi obtido um sal do produto, que foi liberada com 1N NaOH 1N, extraído com CH_2Cl_2, secas em Na2SO4 e concentrada no vácuo. Foi liberado o solvente.

Rendimento: 182 mg (60%)

^{1}H-NMR (DMSO): 1.47 (2 H, m); 1.96 (7 H, s); 1.99 (3 H, s); 2.24 (3 H, m); 2.42 (2 H, m); 2.64 (6 H, m); 7.24 (9 H, m); 7.60 (1 H, m).

De acordo a uma instrução como está descrita no exemplo 122, foram obtidas as seguintes relações, com a exceção, que foram utilizados ácidos e aminas, consulte na tabela 1-9.

Tabela 1-9:

Ex.-Nr.	Reativo	Amina	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
121	Ex.66	Dimetilamina	2-[(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N,N-dimetil-acetamid (Diastereoisômero polar)	17 (394)
123	Ex.67	Dimetilamina	2-[(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N,N-dimetil-acetamid (Diastereoisômero não polar)	55 (380)
124	Ex.67	Metilamina	2-[(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-N-metil-acetamid (Diastereoisômero não polar)	55 (394)

Exemplo 127:

2-[[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-amino]-etanol (Diastereoisômero não polar)

Etapa 1:

4[(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-metil-amino]-ácido acético-metiléster

O composto título do exemplo 8 (463 mg, 1,50 mmol) DMF (10 mL)em abs e colocado com carbonato de potássio (347 mg, 1,65 mmol) e bromoacetate metila (157 µL, 1,65 mmol). A mistura foi agitada por 3 d, a temperatura ambiente e sob vácuo e evaporado. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (50 mL) e lavado com água (2 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL), a fase orgânica seca com Na2SO4 e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash com acetato de etilo / metanol (9:1).

Rendimento: 234 mg (41%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.72 (4 H, m); 1.84 (6 H, s); 1.93 (3 H, s); 2.27 (4 H, m); 2.87 (2 H, m); 3.48 (3 H, s); 7.26 (2 H, m); 7.38 (8 H, m).

Etapa 2:

2-[[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-amino]-etanol (Diastereoisô-

mero não polar)

O composto título da etapa 1 (228 mg, 0,60 mmol) e THF (10 mL) em abs, foram adicionados com $LiAlH_4$ (45 mg, 1,20 mmol) sob argônio e fervida por 3 h, sob refluxo. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, misturada com gelo de refrigeração com THF (10 mL) e H2O (5 mL) por 30 min. A mistura foi filtrada através de uma frita com terra de diatomáceas e a terra diatomácea com diclorometano (50 ml). Os filtrados combinados foram concentrados no vácuo. O produto bruto foi lavado com água (10 mL) e diclorometano (3 x 20 mL), a fase orgânica seca com Na_2SO_4 e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash com acetato de etilo/metanol (9:1 → 4:1).

Rendimento: 174 mg (82%)

Ponto de fusão: 144-149 ° C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.73 (4 H, m); 1.84 (6 H, s); 1.96 (3 H, s); 2.09 (2 H, m); 2.27 (4 H, m); 3.23 (2 H, m); 4.14 (1 H, m); 7.25 (2 H, m); 7.38 (8 H, m).

Exemplo 128:

[4-[[4,6-Bis(dimetilamino)-[1,3,5]triacina-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero não polar)

Etapa 1:

N-(4,6-Dicloruro-[1,3,5]triacina-2-yl)-N,N',N'-trimetil-1,4-difenil-ciclohexano-1,4-diamin

Cloreto cianúrico (86 mg, 0,49 mmol) e THF (3 mL) em abs foi adicionado, com uma solução do composto título do exemplo 8 (150 mg, 0,49 mmol) e. THF (6 mL) em abs. e *N*-Etildisopropilamina (80 µL, 0.49 mmol) e agitado por 16 h em temperatura ambiente. A solução foi concentrada sob vácuo, o resíduo em acetato de etilo (20 mL) e lavado com uma solução saturada de $NaHCO_3$ (2 x 10 mL) e uma solução saturada de NaCl (10 ml). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada no vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash com acetato de etilo/ metanol (20:1).

Rendimento: 67 mg (30%)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.4, 31.4, 33.6, 38.0, 59.3, 66.4, 126.4, 126.7, 127.0, 127.1, 127.7, 128.2, 137.6, 143.1, 165.4, 168.0, 169.1

Etapa 2:s(dimetilamino)-[1,3,5]triacina-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (Diastereoisômero não polar)

O composto título da Etapa 1 (57 mg, 0,12 mmol) em solução de 2M dimetilamina em THF (2,0 mL, 4 m

[4-[[4,6-Bimol) e agitou-se em um forno de microondas por 2 horas a 120 ° C. A solução de reação foi concentrado sob vácuo, e o resíduo restante em acetato de etilo (10 mL) e lavado com solução saturada de $NaHCO_3$ (2 x 5 mL) e solução saturada de NaCl (5 ml). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada no vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash com acetato de etilo /MeOH (20:1).

Ponto de fusão: 195-197 ° C

Rendimento: 45 mg (76%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.62 (2 H, m); 1.98 (6 H, s); 2.39 (2 H, m); 2.46 (2 H, m); 2.91 (12 H, s); 3.13 (3 H, s); 7.15 (1 H, m); 7.22 - 7.38 (9 H, m).

Exemplo 130:

4-[[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-amino]-butan-1-ol (Diastereoisômero polar)

Etapa 1:

N-(4-Dimetilamino-1,4-difenil-ciclohexil)-N-metil-ácido succínico- tert-butil-éster

O composto título do exemplo 131 (100 mg, 0,244 mmol) em ABS. Foi adicionado diclorometano (5 mL) com anidrido trifluoroacético (135 µL, 0,976 mmol) e agitado durante 10 minutos. Ao suplemento foi adicionado, tert-butanol (2 mL) agitado por 30 min. Posteriormente, foi adicionado com 10% de NaOH e as fases separadas. A fase orgânica foi lavada com H_2O (1 x 10 mL), seca com Na_2SO_4 e concentrada no vácuo.

Rendimento: 80 mg (70%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.38 (9 H, s); 1.53 (2 H, m); 1.78 (2 H, m); 1.92 (6 H, s); 2.37 (3 H, m); 2.62 (2 H, m); 2.93 (3 H, s), 7.11-7.27 (6 H, m);

7.36 (4 H, m).

Etapa 2:

4-[[4-(Dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-amino]-butan-1-ol (diastereoisômero polar)

O composto título da etapa 1 (836 mg, 1,8 mmol) e THF (15 mL)em abs. foram adicionados LiAlH4 (136 mg, 3,6 mmol) em argônio, fervida por 2 h, sob refluxo, resfriado a temperatura ambiente e agitado durante a noite. Sob refrigeração foi adicionada à mistura de THF (2 mL) e H_2O (2 mL) e agitado por 30 min. A mistura foi passada através de uma frita com terra de diatomácea, com diclorometano (50 mL), a fase orgânica e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash com clorofórmio / metanol (9:1).

Rendimento: 405 mg (59%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.39 (4 H, m); 1.74 (3 H, m); 1.96 (6 H, s); 2.01 (3 H, s); 2.11 (2 H, m); 2.30 (3 H, m); 3.36 (2 H, m); 4.41 (1 H, m); 7.18 (2 H, m); 7.28 (8 H, m).

Exemplo 131:

3-[[4-(dimetil-amino)-1,4-difenil-ciclohexil]-metil-carbamoil]- ácido propiônico (Diastereoisômero polar)

Anidrido succínico (0,97 g, 9,27 mmol) foi aquecido a 130 ° C e derreteu. Posteriormente, o composto do exemplo 9 (1,00 g, 3,24 mmol) foi adicionado e aquecido por 7 h nesta temperatura. A mistura foi purificada por cromatografia flash com clorofórmio/metanol (09:01 → 04:01 → 01:01 → 01:02 → metanol).

Rendimento: 1,08 g (81%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.55 (2 H, m); 1.81 (2 H, m); 1.94 (6 H, s); 2.37 (4 H, m); 2.62 (2 H, m); 2.76 (1 H, m); 2.94 (3 H, s); 7.14 (3 H, m); 7.17 (2 H, m); 7.26 (1 H, m); 7.38 (4 H, m).

Exemplo 146:

[4-[[4-(4-Metoxi-fenóxido)-[1,3,5]triazina-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)

Etapa 1:

N-(4-cloro-[1,3,5]triazina-2-yl)-N,N',N'-trimetil-1,4-difenil-ciclohexano-1,4-diamin

A solução do composto título do exemplo 9 (462 mg, 1,5 mmol), 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (225 mg, 1,5 mmol) e diisopropiletilamina (248 uL de solução, 1,5 mmol) em abs. THF (10 mL) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Posteriormente, no vácuo. o solvente é removido, o resíduo restante dissolvido em acetato de etila, lavado com uma solução de NaHCO3 e uma solução de NaCl, seca com Na2SO4 e purificado por cromatografia flash com acetato de etila / MeOH (9:1).

Rendimento: 166 mg (26%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.97 (4 H, m); 2.06 (6 H, s); 2.47 (4 H, bs); 3.01 (2 H, breit); 3.34 (3 H, s); 7.14 - 7.40 (10 H, m); 8.29 (1 H, s).

Etapa 2:

[4-[[4-(4-metoxi-fenóxido)-[1,3,5]triazina-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)

O composto título da etapa 1 (166 mg, 0,39 mmol), 4-metoxifenol (56 mg, 0,45 mmol) e hidreto de sódio (18 mg, 0,45 mmol, 60% dispersão em óleo mineral) foram dissolvidas em Dioxano (10 mL)abs. à temperatura ambiente por 4 horas. Foi então concentrada no vácuo. o solvente é removido, o resíduo restante dissolvido em acetato de etila, lavada com $NaHCO_3$ e uma solução de NaCl, seca em Na_2SO_4 e purificado por cromatografia flash com acetato de etila/MeOH (4:1).

Rendimento: 126 mg (63%), sólidos porosos

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.84 (4 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.60 (4 H, breit); 3.23 (3 H, s); 3.80 (3 H, s); 6.87 - 7.38 (14 H, m); 8.37 (1 H, s).

Exemplo 149:

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

Etapa 1:

4-Ciano-4-fenil-ácidoheptanodicarbono-dimetilester

Fenilacetonitrila (11,7 g, 100 mmol) e acrilato de metila (47 mL, 500 mmol) foram colocados em tert-butanol (60 mL) e em ebulição. Então a fonte de calor foi removida. O tert-butanol (23 ml) Triton B (trimetil benzílico,

a força de 40% em metanol, 15,2 mL) foi lentamente, depois rapidamente adicionados gota a gota. Após o gotejamento, a mistura foi aquecida à ebulição durante 4 horas. Durante a noite, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente. Para trabalhar a mistura foi adicionado tolueno (100 mL) e água (70 mL), separada a fase orgânica com água (70 mL) e uma solução saturada de NaCl (50 ml). Após a secagem com Na2SO4 o solvente foi destilado. A purificação foi realizada por destilação Kugelrohr a uma temperatura de cerca de 235 ° C. O produto foi isolado como uma substância viscosa e incolor.

Rendimento: 22 5 g (75%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2.32 (8 H, m); 3.51 (6 H; s); 7.40 (5 H, m).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 22.47; 27.16; 39.28; 44.11; 113.82; 118.55; 120.83; 121.78; 129.10; 164.44.

Etapa 2:

5-Ciano-2-oxo-5-fenil-ciclohexanocarbonácido-metiléster

4-Ciano-4-fenilheptandicarbonácido-dimetiléster (19,8 g, 68 mmol) foi dissolvido em tetrahidrofurano (480 ml) seco. Posteriormente, foi adicionado em porções potássio *tert*-butilato (13,2 g, 120 mmol). Com esta adição a mistura de reação mudou para cor laranja. A mistura foi cozida por 5 h, sob refluxo. Durante o cozimento era uma solução marrom. Durante a noite, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente. Sob o gelo frio ácido acético 2.5N (230 mL) foi adicionado lentamente à mistura de reação. A mistura foi, então, com tolueno (100 mL), separada da fase orgânica saturada com uma solução de $NaHCO_3$ (3 x 100 mL), H_2O (3 x 50 mL) e uma solução de NaCl (1 x 100 ml). Após a secagem com Na_2SO_4, o solvente foi destilado no vácuo. Ficou um sólido amarelado.

Rendimento: 16,1 g (92%)

Ponto de fusão: 75-77 ° C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2.23-2.74 (6 H, m); 3.74 (3 H; s); 7.35-7.60 (5 H, m); 12.08 (1 H, bs).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 26.95; 30.18; 34.04; 51.90; 94.79; 121.90; 125.46; 128.05; 128.85; 138.92; 169.95; 171.09.

Etapa 3:

4-Oxo-1-fenil-ciclohexancarbonitril

5-ciano-2-oxo-5-fenilciclohexancarbonacido-éster metílico (16,1 g, 63 mmol) em 10% de ácido sulfúrico (218 mL) e ácido acético (502 mL) concentrado e agitado por 21 horas a 100 ° C.

Para trabalhar a mistura com o resfriamento com água (400 ml), foi diluída com acetato de etilo (3 x 100 mL), a fase orgânica com água (6 x 100 mL), uma solução saturada de $NaHCO_3$ (10 x 100 mL) e solução saturada de NaCl (1 x 100 ml). Após a secagem com Na_2SO_4, o solvente foi destilado no vácuo.

Rendimento: 8,91 g (72%)

Ponto de fusão: 106-107 ° C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2.38-2.48 (6 H, m); 2.70 (2 H; m); 7.36 (1 H, m); 7.44 (2 H, m); 7.62 (2 H, m).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 35.31; 38.10; 42.33; 121.73; 125.65; 128.19; 129.02; 139.17; 208.79.

Etapa 4:

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

O composto título da etapa 3 (8,91 g, 44,73 mmol) foi dissolvido em tolueno (300 mL) e etileno glicol (6 mL, 106,8 mmol). Após a adição de ácido p-toluenosulfônico (0,128 g, 0,745 mmol), a mistura foi colocada por 3,5 h em água até a ebulição. O curso da reação foi acompanhado por DC.

Após o resfriamento da mistura de reação, a solução de tolueno com água (5 x 60 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 40 mL) e secas em Na_2SO_4. Após a remoção do solvente no vácuo se apresentou o cetal como um sólido amarelo.

Rendimento: 11,6 g (100%)

Ponto de derretimento: 108-110 ° C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.86 (4 H, m); 2.01-2.30 (4 H; m); 3.92 (4 H, s); 7.38-7.53 (5 H, m).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 32.10; 34.07; 42.49; 63.86: 106.11; 122.14; 125.51; 128.16; 129.02; 139.90.

Etapa 5:

8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ácido carboxilico

O composto título da etapa 4 (10,9 g, 46,9 mmol)foi adicionado em etileno glicol (92 mL), tratadas com NaOH (4,00 g, 100 mmol) e, em seguida, aquecida sob refluxo, até a ebulição. Após 20 h, nenhum nitrilo pode ser detectado. Para trabalhar a mistura de gelo (250 g), com éter (90 ml) e uma camada de semi-concentrado pela adição lenta. HCl (118 mL) foi acidificado. A fase aquosa foi extraída com éter (3 x 70 mL), os extratos orgânicos combinados lavados com uma solução saturada de NH_4Cl (2 x 70 mL), seca com Na2SO4 e concentrada no vácuo, evaporam-se. Mediante recristalização do resíduo remanescente do tolueno, o ácido carboxílico desejado foi obtido como um sólido cristalino.

Rendimento: 7,42 g (59%)

Ponto de fusão: 134-139 ° C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.64 (4 H, m); 1.91 (2 H; m); 2.41 (2 H, m); 3.86 (4 H, s); 7.36 (5 H, m); 12.52 (1 H, bs).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 31.51; 32.05; 49.19; 63.65: 107.23; 125.70; 126.94; 128.39; 142.82; 175.53.

Etapa 6:

8-fenil-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ácido carboxilico-bencilo-metil-amida

O composto título da Etapa 5 (8,00 g, 30,48 mmol) foi diluído em diclorometano (240 mL) a 0 ° C, com 1,3-diisopropilcarbodiimide (4,44 g, 5,44 mL, 35,52 mmol) e 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato (5,44 g, 35,5 mmol). A mistura foi agitada por 5 min com refrigeração de gelo e depois foi adicionado N-benzilmetilamine (3,87 g, 4,12 mL, 32,0 mmol). A mistura foi agitada por 3 d, a temperatura ambiente. Para propedêutica, a mistura foi concentrada no vácuo e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash com cicloexano/acetato de etilo (1:1).

Rendimento: 7,31 g (66%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.61 (4 H, m); 1.68 (4 H, m); 2.35 (3 H, m); 3.85 (6 H, s); 7.28 (10 H, br, m).

Etapa 7:

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

O composto título da Etapa 6 (1,20 g, 3,28 mmol) eTetrahidrofurano (160 ml) em abs,foi adicionado LiAlH4 (0,25 g, 06:59 mmol) sob argônio e agitado por 5 h sob refluxo. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e agitado durante a noite. Sob frio de gelo, a mistura foi lavada com THF (20 mL) e H_2O (20 mL) e hidrolisada por 30 minutos. A mistura foi filtrada através de uma frita com terra de diatomáceas com THF e diclorometano (50 mL), lavada e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash e cicloexano/acetato de etilo (1:1).

Rendimento: 0,50 g (43%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.35 (2 H, m); 1.38 (2 H, m); 1.72 (5 H, m); 2.20 (2 H, d); 2.48 (2 H, m); 3.22 (2 H, s); 3.84 (4 H, m); 7.25 (8 H, m), 7.44 (2 H d).

Etapa 8:

4-[(benzilo-metil-amino)-metil]-4-fenil-ciclohexano

O composto título da etapa 7 (3,40 g, 9,67 mmol) foi misturado com 5% de ácido sulfúrico (300 mL) e agitado por 48 h em temperatura ambiente. Para trabalhar a mistura de reação foi adicionado éter (100 mL), as fases foram separadas e a fase aquosa com éter (2 x 100 mL). A fase aquosa foi basificada com 5N NaOH e extraída com diclorometano (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada no vácuo, evapora-se.

Rendimento: 2,74 g (92%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.79 (3 H, s); 2.07 (2 H, m); 2.16 (5 H, m); 2.22 (1 H, m); 3.26 (2 H, s); 7.22 (6 H, m); 7.37 (2 H, t), 7.55 (2 H, d).

Etapa 9:

4-[(Bezcilo-metil-amino)-metil]-1-metilamino-4-fenil-ciclohexancarbonitril

Para uma solução de 0 ° C, resfriado por 4N ácido clorídrico (2,33 mL) e metanol (1,40 mL) foi adicionada 40% de solução de aquosa de metilamina (5,40 mL, 42,7 mmol) e os compostos título da etapa 8 (2,74 g, 8,91 mmol) foi dissolvida em metanol (10 mL). Posteriormente, a mistura de reação foi adicionada com cianeto de potássio (1,40 g, 21,1 mmol) e agitada

por 1d em temperatura ambiente. Para trabalhar a mistura com água (30 mL) foi tratada com éter (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4, filtradas e concentradas no vácuo.

Rendimento: 2,69 g (90%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.11 (2 H, m); 1.68 (1 H, m); 1.72 (2 H, m); 1.78 (1 H, m); 1.86 (2 H, s); 1.92 (2 H, m); 2.22 (2 H, d). 2.28 (1 H, m); 2.38 (2 H, m); 2.67 (1 H, m); 3.17 (1 H, m); 3.29 (2 H, m); 7.25 (10 H, m).

Etapa 10:

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

Fenilitio (12,9 mL, 23,2 mmol, 1,8 M em éter dibutílico) foi colocado sob argônio, tratados por gotejamento com o composto título da etapa 9 (2,69 g, 7,74 mmol) em THF (15 mL) e agitou a solução de reação por 1 h, sob refluxo. Com o banho de resfriamento da mistura de reação com uma solução saturada de NH_4Cl (27 mL) foi hidrolisada e as fases separadas. A fase aquosa foi extraída com éter (3 x 50 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada no vácuo, evapora-se. O resíduo foi separado por Cromatotron e diclorometano → diclorometano/metanol (9:1) → metanol. Não foram isoladas 1,20 g cetona. O produto desejado foi obtido como mistura de diastereoisômerica e foi implementado como tal.

Rendimento: 0,360 g (12%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.75 (1 H, m); 1.79 (3 H, s); 1.92 (1 H, m); 2.02 (3 H, m); 2.17 (6 H, m); 2.46 (1 H, m); 2.61 (2 H, m); 7.25 (13 H, m); 7.54 (2 H, m).

Etapa 11:

[4-[(benzilo-metil-amino)-metil]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin

Uma solução do composto título da etapa 10 (mistura diastereoméricas) (0,350 g, 0,878 mmol) e formalina (1,23 mL, solução 37% aquoso) em acetonitrila (15 mL) foi adicionado em porções cianoborohidride de sódio (0,250 g, 3,86 mmol) por 45 min à temperatura ambiente. Foi então adicionado ácido acético até uma reação neutra e agitado por 45 minutos em temperatura ambiente. Para propedêutica, o solvente. Removido no vácuo, o resíduo em 2N NaOH (40 ml) e depois com éter (3 x 40 mL). A solução orgâni-

ca foi seca com Na2SO4, filtrada e concentrada no vácuo. O resíduo remanescente foi purificado por Cromatotron com cicloexano/acetato de etila 1: 1. Separação dos diastereoisômeros não pôde ser encontrada.

Rendimento: 70 mg (19%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.60 (4 H, m); 1.72 (3 H, s); 1.82 (6 H, s); 2.14 (2 H, m); 2.49 (4 H, s); 3.19 (2 H, s); 6.93 (2 H, m); 7.21 (5 H, m); 7.40 (8 H, m).

Exemplo 153:

[4-[[4-(benziloamino)-[1,3,5]triazina-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)

O composto título de exemplo 146, etapa 1 (100 mg, 0,236 mmol), benzilamina (55 µL, 0,5 mmol) e diisopropiletilamine (50 µL, 0,3 mmol) dissolvido em THF (2,0 mL)abs. foram agitadas a 70 ° C em um recipiente fechado por 5 horas. Foi então concentrada no vácuo. o solvente é removido, o resíduo restante dissolvido em diclorometano, lavado com $NaHCO_3$, secas em Na_2SO_4 e limpos por cromatografia flash com acetato de etilo/MeOH (4:1 □ 1:1). O produto também continha benzilamina, foi removida no vácuo a 90 ° C.

Rendimento: 82 mg (70%), óleo

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.77 (4 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.37 (2 H, m); 2.97 (2 H, breit); 3.28 (3 H, s); 4.38 (2 H, s); 6.01 (1 H, s); 7.12 - 7.40 (15 H, m); 8.00 (1 H, s).

Na sequência de um procedimento descrito no Exemplo 153 estavam com a ressalva de que usou aminas como indicado na Tabela 1-10, consulte os links a seguir.

Tabela 1-10:

Exemplo Nr.	Amina	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
154	Ciclohexilamina	Dimetil-[4-[metil-(4-piperidin-1-il-[1,3,5]triazina-2-il)-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-amin (Diastereoisômero polar)	71 (471)

Exemplo Nr.	Amina	Produto	Cy (%) / MS (m/z)
155	n-Butilamina	[4-[(4-Butilamina-[1,3,5]triazina-2-il)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	68 (459)
156	Anilina	[4-[(4-Anilino-[1,3,5]triacina-2-yl)-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	59 (479)
157	Isopropilmetilamina	[4-[[4-(Isopropil-metil-amino)-[1,3,5]triazina-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)	75 (459)
158	t-Butilamina	[4-[[4-(Tert-butilamina)-[1,3,5]triazina-2-il]-metil-amino]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (Diastereoisômero polar)	64 (459)

Exemplo 163:

[4-[(butil-metil-amino)-metil]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (Diastereoisômero não polar)

Etapa 1

8-fenil-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ácido carboxilico-butilo-metilamida

O composto título do exemplo 149, etapa 5 (6,50 g, 24,8 mmol) foi dissolvido em diclorometano (200 mL) e colocado a 0 ° C, com diisopropyilcarbodiimide (3,60 g, 4,41 mL, 28,8 mmol) e 1-Hidroxi-1*H*-benzotriazol Hidrato (4,41 g, 28,8 mmol). A mistura foi agitada por 5 min com refrigeração de gelo e depois *N*-metilbutilamina (2,34 g, 3,08 mL, 26,0 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 d, à temperatura ambiente. Para propedêutica, a mistura foi concentrada no vácuo e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash com cicloexano/acetato de etilo (2:1).

Rendimento: 3,50 g (43%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.95 (6 H, m); 1.39 (2 H, s); 1.80 (2 H, m); 1.85 (6 H, m); 2.24 (2 H, m); 2.51 (1 H, m); 3.10 (1 H, br m).); 3.84 (4 H, s); 7.23 (3 H, m); 7.34 (2 H, m).

Etapa 2:

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

O composto título da Etapa 1 (3,50 g, 10,6 mmol) em. Tetrahidrofurano (400 ml)em abs., LiAlH4 (0,66 g, 17,5 mmol) foi adicionado sob argônio e agitado por 5 h sob refluxo. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e agitada durante a noite. Sob frio de gelo, a mistura foi lavada com THF (20 mL) e H_2O (20 mL) e hidrolisada por 30 minutos. A mistura foi filtrada através de uma frita com terra de diatomáceas com THF e diclorometano (50 mL), lavado e concentrado no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash e cicloexano/acetato de etilo (9:1 → 1:1).

Rendimento: 2,50 g (76%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.77 (3 H, t); 1.19 (6 H, m); 1.52 (2 H, m); 1.77 (2 H, m); 1.83 (3 H, s); 2.05 (2 H, m); 2.18 (2 H, m); 2.31 (2 H, s); 3.84 (4 H, br m); 7.19 (1 H, m); 7.33 (4 H, m).

Etapa 3:

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

O composto título da Etapa 2 (2,50 g, 7,8 mmol) foi misturado com de ácido sulfúrico (300 mL) aos 5 % e agitado por 48 h em temperatura ambiente. Para trabalhar a mistura de reação foi adicionado éter (100 mL) , as fases foram separadas e a fase aquosa com éter (2 x 100 mL). A fase aquosa foi basificada com 5N NaOH e extraída com diclorometano (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada no vácuo, evapora-se.

Rendimento: 1,53 g (73%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.78 (3 H, t); 1.15 (4 H, br, m); 1.87 (3 H, s); 1.93 (2 H, m); 2.13 (6 H, br m); 2.45 (4 H, m); 7.25 (1 H, t); 7.37 (2 H, t); 7.49 (2 H, d).

Etapa 4:

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

Para uma solução de 0 ° C, resfriado por 4N ácido clorídrico (1,50 mL) e metanol (0,89 mL) de solução aos 40 % de metilamina (3,42 mL, 27 mmol) e os compostos título da Etapa 3 (1,54 g, 5,60 mmol) foi dissolvida

em metanol (5 mL). Posteriormente, a mistura de reação com cianeto de potássio (0,901 g, 13,4 mmol) foi adicionado e agitado por 3 d, a temperatura ambiente. Para trabalhar a mistura com água (50 mL) foi tratada com éter (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4, filtrada e concentrada no vácuo.

Rendimento: 1,76 g (100%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.77 (3 H, m); 1.07 (5 H, m); 1.68 (3 H, m); 1.77 (1 H, s); 1.84 (1 H, m); 1.92 (2 H, m); 2.03 (1 H, m); 2.12 (2 H, m); 2.21 (2 H, m); 2.31 (3 H, m); 2.43 (1 H, m); 2.63 (1 H, m); 7.19 (1 H, m); 7.37 (4 H, m).

Etapa 5:

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

Fenil litio (9,33 mL, 16,8 mmol, 1,8 M em éter dibutílico) foi colocado sob argônio, tratados por gotejamento com o composto da etapa 4 (1,76 g, 5,61 mmol) em éter (15 mL) e agitada a solução de reação por 1 hora a 50 ° C. Com resfriamento de banho de gelo, a mistura de reação hidrolisada com solução saturada de NH_4Cl (100 ml) e as fases separadas. A fase aquosa foi extraída com éter (3 x 50 mL). A fase orgânica combinada foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada no vácuo, evapora-se. O resíduo foi separado por Cromatotron e diclorometano.

Rendimento: 0,400 g (20%), diastereoisômero não-polar

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.71 (3 H, t); 1.05 (5 H, m); 1.59 (3 H, m); 1.76 (6 H, s); 2.01 (6 H, m); 2.40 (2 H, br s); 7.19 (2 H, m); 7.34 (6 H, m); 7.47 (2 H, d).

Rendimento: 0.170 g (9 %), Diastereoisômero polar

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.76 (3 H, t); 1.13 (4 H, m); 1.37 (2 H, m); 1.75 (4 H, s); 1.86 (3 H, m); 2.06 (6 H, m); 2.41 (2 H, s); 3.17 (1 H, s); 7.13 (2 H, m); 7.26 (6 H, m); 7.38 (2 H, m).

Etapa 6:

[4-[(butil-metil-amino)-metil]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amina (Diastereoisômero não polar)

Uma solução do composto título da etapa 6 (diastereoisômero

não-polar) (0,400 g, 1,1 mmol) e formalina (1,54 mL, solução 37% aquoso) em acetonitrila (20 mL) foi adicionado em porções sódiocianoboridrid (0.313 g, mmol 4,84) por 45 min à temperatura ambiente. Foi então concentrada. Foi adicionado ácido acético até uma reação neutra e agitado por 45 minutos em temperatura ambiente. Para propedêutica, o solvente removido no vácuo, o resíduo em 2N NaOH (40 ml) e depois com éter (3 x 40 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada no vácuo.

O resíduo foi purificado por Cromatotron e diclorometano → metanol.

Rendimento: 220 mg (53%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.70 (3 H, t); 0.99 (4 H, m); 1.42 (2 H, m); 1.58 (2 H, m); 1.75 (3 H, s); 1.86 (6 H, s); 1.95 (2 H, m); 2.16 (4 H, m); 2.32 (2 H, m); 7.18 (1 H, m); 7.38 (9 H, m).

Exemplo 164:

[4-[(butil-metil-amino)-metil]-1,4-difenil-ciclohexil]-dimetil-amin (Diastereoisômero polar)

Uma solução do composto título do exemplo 163, etapa 6 (diastereoisômero polar) (0,170 g, 0,47 mmol) e formalina (0,66 mL, solução aquosa 37%) em acetonitrila (8,2 mL) foi adicionado porções com ciano boro-hidreto de sódio (0,134 g, 2,07 mmol) e a mistura agitada por 45 min em temperatura ambiente. Foi então concentrada, foi adicionado ácido acético até a reação ficar neutra e agitado por 45 minutos em temperatura ambiente. Para propedêutica, o solvente removido no vácuo, o resíduo em 2N NaOH (40 ml) e depois com éter (3 x 40 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO, filtrada e concentrada no vácuo.

O resíduo foi purificado por Cromatotron e diclorometano → metanol.

Rendimento: 75 mg (41%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.77 (3 H, t); 1.18 (5 H, m); 1.51 (2 H, m); 1.76 (5 H, m); 1.94 (6 H, s); 2.04 (3 H, m); 2.27 (2 H, m); 2.40 (2 H, s); 7.23 (10 H, m).

Analise de Solubilidade Nefelométrico (tampão fosfato pH 7,4):

Este método analisa a solubilidade de uma substância em concentrações estabelecidas (1 µM, 3 µM, 10 µM, 30 µM e 100 µM) em 10 mM de solução tampão fosfato, pH 7,4.

Inicialmente é necessária uma solução de 10 mM de substâncias em DMSO, as soluções estoque de 100 vezes dos níveis de concentração acima mencionados são por sua vez, feita em DMSO, concentração final de DMSO no meio final é de 1% (v / v). O experimento é realizado várias vezes na disposição. Após a adição das soluções estoque DMSO para o buffer, a mistura é incubada por 2 horas a 37 ° C antes de determinar uma absorção que ocorre em 620 nm. Aumenta à absorção das amostras para a solução tampão pura /DMSO , isso é considerado como um indicador de formação de precipitado. O limite de solubilidade ("limite inferior") é a concentração que é aquela com um primeiro precipitado anterior (por exemplo, 3 µM foram detectadas a formação de precipitado em 10 µM).

Estudos sobre a eficácia da invenção de acordo com compostos

Medição de ORL1-vinculativo

Os compostos foram testados em um ensaio de ligação com o receptor ^{3}H-Nociceptin/Orphanin FQ com as membranas de células CHO-ORL1 recombinantes. Este teste foi de acordo com a invenção do sistema Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824) método proposto realizado. A concentração de ^{3}H -Nociceptin/Orphanin FQ nesses experimentos foi de 0,5 nM. Os ensaios de ligação foram realizados, cada um com 20 µg de proteína por 200 µl em 50 mM Hepes abordagem, pH 7,4, 10mM $MgCl_2$ e 1 mM EDTA. A ligação ao receptor ORL1 foi determinada utilizando cada 1 mg WGA-SPA esferas/contas (Amersham-Pharmacia, Freiburg), baixo a incubação de uma hora à temperatura ambiente e subsequente medição em contador de cintilização Trilux (Wallac, Finlândia). A afinidade é dada na Tabela 1 como valor K_i -nanomolar% de inibição ou de c = 1 µM.

Medição da µ-vinculativa

A afinidade para receptores humanos e receptores µ-opióides foi determinada em um ensaio homogêneo em placas de poliestireno. Para esta série, a diluição de cada taxa de incubação a ser testado em conjunto, com

uma preparação de membrana do receptor (15-40 µg Proteína por 250 µl de taxa de incubação) de células CHO-K1 expressam os receptores humanos µ-opióides (RB-HOM- preparação membrana -receptora da empresa NEN, Zaventem, Bélgica), na presença de um 1nmol / do ligante radioativo ^{3}H]-Naloxona (NET719, NEN Company, Zaventem, Bélgica), e 1 mg WGA-SPA esferas/contas (aglutinina de germe de trigo SPA do Amersham / Pharmacia, Freiburg, Alemanha), num volume total de 250 µl por 90 minutos à temperatura ambiente. Como tampão de incubação foi de 50 mmol / l Tris-HCl, suplementadas com 0,05 desejado - com 0,06% de azida de sódio e desejado - % de albumina de soro bovino. Para determinar a ligação não específica 25 µmol/l de Naloxon foi adicionado. Após a conclusão da incubação de 90 min a placas de micro titulação foi centrifugado durante 20 min a 1.000 g, e mediu a radioatividade em um-contador ß-- (Beta Micro Trilux, PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemanha). Foi o deslocamento percentual do ligante radioativo de sua ligação aos receptores µ-opióides humanos na concentração de ensaio de provas químicas de 1 µmol/l, determinada e expressa como porcentagem de inibição (% de inibição) da ligação específica. Alguns foram com base no percentual de deslocamento por diferentes concentrações dos compostos de teste de fórmula IC_{50} concentração inibitória, que é um deslocamento de 50 por cento do ligante radioativo. Conversão por meio da relação Cheng-Prusoff valores Ki foram obtidos para as substâncias de ensaio. Em alguns casos, foi dispensada a determinação do valor Ki apenas a determinar a inibição de uma concentração de 1 µM.

Medição de kappa-vinculativo

A determinação foi realizada em um ensaio homogêneo em placas de poliestireno. Para isso, foram incubadas diluições seriadas das matérias respectivas a ser testado com uma preparação de membrana receptora (7 µg Proteína por 250 µl suplemento de incubação) de células CHO-K1 as quais expressam os receptores humanos κ opióide na presença de um nmol /l do [ligante radioativo [^{3}H]-CI-977, e 1 mg WGA-SPA de esferas/contas (aglutinina de germe de trigo SPA grânulos incubados Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemanha), num volume total de 250 µl por 90 minutos em tempe-

ratura ambiente. Como o tampão de incubação de 50 mmol/l tris-HCl completada com 0.05 do % - acido de sódio e 0,06% em peso -% de albumina de soro bovino foi utilizada. Para determinar a ligação não específica adicional foi adicionada 100 µmol/l de naloxona. Após a conclusão do tempo da incubação de 90 min, a placas de micro titulação, foram centrifugadas por 20 min a 500 rotações por minuto e medida a radioatividade em um contador ß-- (Micro Beta Trilux 1450, PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemanha). Foi determinado o percentual de deslocamento do ligante radioativo de sua ligação aos receptores humanos □-opióides na concentração das substâncias de ensaio de 1 µmol/l, expresso como porcentagem de inibição (% de inibição) da ligação específica. Com base na porcentagem de supressão de diferentes concentrações de compostos de teste pode ser calculada a concentração inibitória IC_{50}, resultando em um deslocamento de 50 por cento do ligante radioativo. Por conversão mediante a relação Cheng-Prusoff podem ser calculados os valores de K para as substâncias.

Os resultados estão resumidos na tabela a seguir:

Exemplo	% Inibição (ORL1) [1 µM]	K (ORL1) médio [µM]	% Inibição (µ) [1 µM]	K (µ) Médio [µM]
1	26	n.d.	46	n.d.
2	9	n.d.	22	n.d.
3	81	n.d.	0	n.d.
4	33	0,94	38	n.d.
5	37	0,635	82	0,0705
6	51	0,18	83	0,049
7	34	0,99	48.	1,16
8	14	n.d.	30	n.d.
9	80	0,01775	49	0,64
10	18	n.d.	34	n.d.
11	87	0,006	59	0,6
12	53	0,365	86	0,0805
13	36	1,31	66	0,155
14	17	n.d.	67	n.d.
15	83	n.d.	98	n.d.
16	18	n.d.	65	n.d.

Exemplo	% Inibição (ORL1) [1 µM]	K (ORL1) médio [µM]	% Inibição (µ) [1 µM]	K (µ) Médio [µM]
17	17	1,17	61	0,14
18	95	0,0027	100	0,00125
19	94	0,017	96	0,0475
20	92	0,011	101	0,0011
21	43	0,49	57	0,78333
22	43	n.d.	92	n.d.
23	13	n.d.	15	n.d.
24	82	0,063	97	0,01425
25	60	0,19	91	0,0154
26	76	n.d.	69	n.d.
27	95	0,0049	98	0,00805
28	30	1,01	36	0,895
29	70	0,09	98	0,0015
30	93	0,0016	99,5	0,0022
31	60	0,0955	90	0,022
32	65	0,051	81	0,052
33	9	3,955	42	1,11
34	27	1,89	81	0,215
35	29	0,99333	n.d.	0,41
36	30	n.d.	n.d.	n.d.
37	66	0,1025	n.d.	2,455
38	35	n.d.	29	n.d.
39	73	0,0535	93	0,555
40	84	0,0255	46	0,445
41	19	n.d.	42	4,11
42	28	1,395	101	0,0018
43	35	0,755	58	0,1305
44	68	0,0775	96	0,01335
45	72	0,0485	99	0,00124
46	49	0,72	84	0,188
47	39	1,605	65	0,755
48	22	1,25	48	0,9
49	97	0,00155	93	0,0615
50	58	0,1045	69	0,12

Exemplo	% Inibição (ORL1) [1 µM]	K (ORL1) médio [µM]	% Inibição (µ) [1 µM]	K (µ) Médio [µM]
51	91	0,00128	90	0,044
52	87	0,01	93	0,018
53	61	n.d.	18	n.d.
54	36	n.d.	61	n.d.
56	22	n.d.	56	n.d.
57	43	n.d.	80	n.d.
58	52	0,425	71	0,115
59	69	0,175	80	0,034
60	47	0,53	77	0,107
61	56	0,375	84	0,032
62	49	0,0895	85	0,0475
63	60	0,087	91	0,0066
64	83	0,0345	96	0,0053
65	49	0,435	74	0,0925
66	35	4,01	18	10,23
67	31	n.d.	38	5,205
68	15	n.d.	43	n.d.
69	50	0,20667	40	0,65
70	28	n.d.	77	n.d.
71	38	0,36	55	1,19
72	58	0,115	40	1,695
73	45	0,165	84	0,027
74	67	0,057	52	0,66
75	24	2,955	34	0,67
76	55	0,295	83	0,18
77	98	0,00071	100	0,0004
78	39	0,73	67	0,385
79	96	n.d.	95	n.d.
80	91	n.d.	99	n.d.
81	82	n.d.	91	n.d.
82	53	n.d.	78	n.d.
83	47	n.d.	82	n.d.
84	72	n.d.	97	n.d.
85	99	0,00081	n.d.	0,115

Exemplo	% Inibição (ORL1) [1 µM]	K (ORL1) médio [µM]	% Inibição (µ) [1 µM]	K (µ) Médio [µM]
86	35	n.d.	n.d.	n.d.
87	53	n.d.	n.d.	n.d.
88	54	n.d.	n.d.	n.d.
89	24	1,075	n.d.	0,325
90	44	0,525	n.d.	1,055
91	98	0,00535	n.d.	0,74
92	97	0,015	n.d.	0,00635
93	84	0,235	n.d.	0,045
94	68	n.d.	83	n.d.
95	32	n.d.	49	n.d.
96	64	0,108	62	0,235
97	18	n.d.	32	n.d.
98	91	n.d.	101	n.d.
99	97,5	0,00054	100	0,0012
100	85	0,21	97	2,4
101	93	0,00245	79	0,063
102	18	n.d.	37	3,73
103	25	n.d.	64	n.d.
104	67	0,033	93	0,01
105	93	0,00065	101	0,0012
106	87	0,02	98	0,435
107	19	1,485	38	1,995
108	53	n.d.	89	n.d.
109	60	n.d.	43	n.d.
110	38	0,62	78	0,155
111	27	1,055	60	0,42
112	47	n.d.	n.d.	n.d.
113	48	n.d.	n.d.	n.d.
114	91	0,01385	n.d.	0,13
115	24	1,165	n.d.	1,66667
116	85	0,021	n.d.	0,014
117	76	0,00013	n.d.	0,00035
118	52	n.d.	n.d.	n.d.
119	89	0,00143	n.d.	0,039

Exemplo	% Inibição (ORL1) [1 µM]	K (ORL1) médio [µM]	% Inibição (µ) [1 µM]	K (µ) Médio [µM]
120	36	0,465	n.d.	2,9
121	70	0,23	n.d.	1,425
122	83	0,0074	n.d.	0,17667
123	65	n.d.	n.d.	2,595
124	23	n.d.	n.d.	0,735
125	35	2,05	n.d.	0,255
126	23	n.d.	n.d.	n.d.
127	18	n.d.	28	n.d.
128	15	0,93	46	0,255
129	67	n.d.	33	n.d.
130	88	0,018	62	0,415
131	37	n.d.	22	9,02
132	52	0,19	21	1,58
133	34	n.d.	37	

n.d.- não determinado

Investigação das propriedades farmacológicas da amostra de compostos dos exemplos

Modelo Chung: dor após mono neuropatia do nervo espinhal

Animais: Ratos machos Sprague Dawley (140-160g), de um criador comercial (Janvier, Genest St Isle, França), sob um ritmo de 12:12h luz / escuridão. Os animais foram mantidos com comida e água a vontade. Entre a entrega dos animais e da operação foi seguido por uma pausa de uma semana. Os animais foram testados várias vezes após a cirurgia por um período de 4-5 semanas, com uma lavagem foi observado por pelo menos uma semana.

Descrição do modelo: Sob anestesia com pentobarbital (Narcoren ®, 60 mg/kg i.p., Merial GmbH, Hallbergmoos, Alemanha), O L5 à esquerda, L6 nervos espinhais expostos por um pedaço da musculatura para vertebral e uma parte do processo espinhoso de L5 à esquerda do corpo vertebral lombar foram removidas.

Os nervos espinhais L5 e L6 foram isolados cuidadosamente e com uma ligadura amarrada firmemente (NC-seda preta, USP 5/0, métrico 1,

Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemanha) (Kim e Chung, 1992). Após a ligadura do músculo e tecidos adjacentes foram suturados e a ferida fechada com grampos de metal.

Após um período de recuperação de uma semana os animais foram colocados para a medição da alodinia mecânica em gaiolas com piso de arame. Para ipsi e / ou pata traseira ou contralateral, foi determinada o limiar/barreira utilizando uma rede de filamentos de Von Frey (Somedic AB, Malmö, Suécia). A mediana de cinco estímulos rendeu um ponto de dados. Os animais foram testados 30 min antes e em diferentes ocasiões após a aplicação da substância de ensaio ou solução veículo. Os dados foram determinados como % de efeito máximo possível a partir do pré-teste de cada animal (=0%MPE) e os resultados dos testes de um grupo Sham de controle independente (=100%MPE). Alternativamente, o limiar/barreiras esteve representado em gramas.

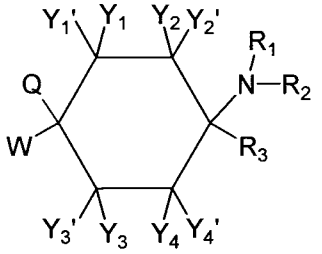
Análise estatística: os valores ED50 e intervalos com 95% de confiança foram determinados por análise de regressão semiloga rithmische, no momento do efeito máximo. Os dados foram analisados através de análise de variância com medidas repetidas e uma análise depois do fato por análise de Bonferroni. O tamanho do grupo era geralmente n = 10

Referências: Kim, S.H. e Chung, JM, um modelo experimental de neuropatia periférica produzida pela ligadura do nervo segmentar espinhal em ratos, dor, 50 (1992) 355-363.

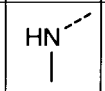
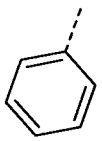
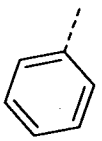
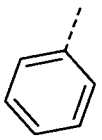
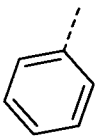
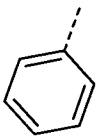
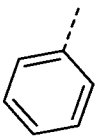
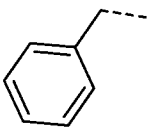
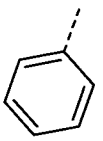
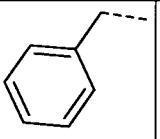
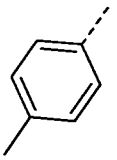
Os resultados são mostrados na tabela abaixo (modelo de Chung), em conjunto:

Ex.-Nr.	MPE (%), (Dose em µg/kg, Rato , i.v.)
11	25 (100)
51	29 (100)
30	16 (100)

Os novos compostos do tipo E com W =- NHMe ou- NMe_2 (Exemplo 9, 11 e 13) foram comparados com os correspondentes compostos do tipo E com W =- OH (V-1 e V-2):



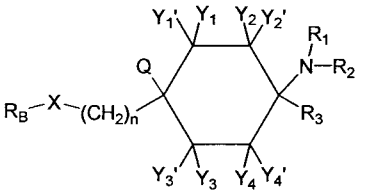
(E)

Ex.	W	Q	R_3	Ki (μ)/Ki (ORL 1)	Ki (kappa)/Ki (ORL1)	Ki (ORL1) Médio [μM]	Ki (μ) Médio [μM]	Ki (kappa) Médio [μM]
9				36	65	0,018	0,640	1,170
11				100	193	0,006	0,600	1,160
V-1:				0,7	0,8	2,92	1,89	2,24
13				0,1	2,9	1,310	0,155	3,745
V-2:				0,003	1,46	1,000	0,003	1,460

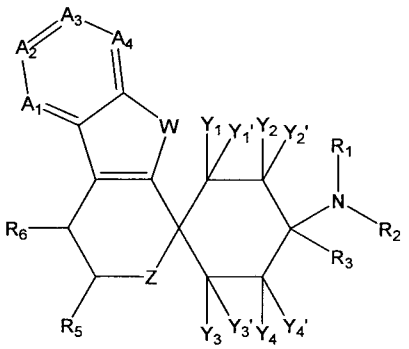
Como evidenciado pelos dados acima comparativos, mostram os compostos inventivos (W= -NHMe oder $-NMe_2$) em comparação com os compostos estruturalmente semelhantes (W =- OH) tem uma maior seletividade para o receptor kappa-opióide (definido como $1/[K_{i(ORL1)}/ K_{i(kappa)}]$). Além disso, as substâncias inventivas com uma relação favorável de afinidade ORL1/μ- uma maior selectividade para os receptores μ-opióides ORL1/μ-

Os novos compostos do tipo 1 mit n = 0, X = -NMe y Q = fenila (exemplo 27, 30, 31, 32, 49, 85 e 92) foram tratadas com os compostos do tipo F (V-3 para V-5) com Z = NMe ou NCOR, R_5,R_6= H, W = NH, A_{1-4} = CH

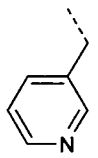
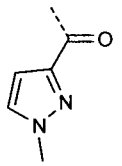
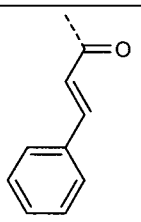
e R_1 para R_3, Y_1 para Y_4 e Y1 'para Y4 "de acordo com (1), em comparação:

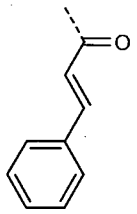
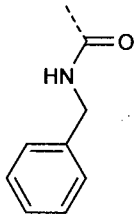
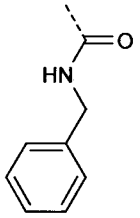
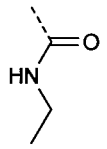
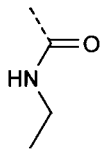


(1)



(F)

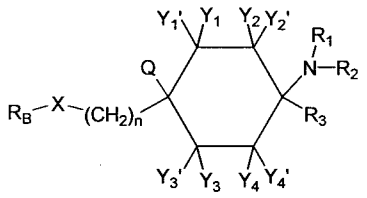
Ex.	R_B	Z	Diastereoisômero	Nefelometría (límite mais baixo) µM
1	Me	exluído	polar	100
49		excluído	polar	100
85		excluído	polar	100
V-3:	excluído	NMe	polar	3
92		excluído	polar	100
27		excluído	polar	100

Ex.	R_B	Z	Diastereoisômero	Nefelometría (límite mais baixo) µM
V-4:	excluído		polar	12
30		excluído	polar	100
V-5:	excluído		Não polar	12
31		excluído	Não polar	100
32		excluído	polar	100

Como mostra a comparação acima, a novos compostos a partir de exemplos 27, 30, 31, 32, 49, 85 e 92 mostram, em comparação aos compostos estruturalmente semelhantes (V-3 para V-5) melhorar a solubilidade em meio aquoso, que deverá trazer grandes benefícios em termos de absorção e/ou a biodisponibilidade com ele.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de fórmula geral (1)



(1)

CARACTERIZADO pelo fato de que,

Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4 e Y_4' significam -H;

Q significa -arilo ou -heteroarilo;

R_1 e R_2, independentemente um do outro, significam -H ou $-CH_3$; com a condição de que R_1 e R_2 não figuram ambos ao mesmo tempo para H;

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

n significa 0;

X significa $-NR_A-$;

R_A significa -H ou $-R_0$;

onde R_0 significa $-C_{1-8}$-alifático, $-C_{3-12}$-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, $-C_{1-8}$-alifático-C_{3-12}-cicloalifático, $-C_{1-8}$-alifático-arilo, $-C_{1-8}$-alifático-heteroarilo, $-C_{3-8}$-cicloalifático-C_{1-8}-alifático, $-C_{3-8}$-cicloalifático-arilo o $-C_{3-8}$-cicloalifático-heteroarilo;

R_B significa $-C(=O)R_0$;

onde R_0 significa $-C_{1-8}$-alifático-arilo ou $-C_{1-8}$-alifático-heteroarilo;

onde "alifático" respectivamente é um resíduo alifático ramificado ou não ramificado, saturado ou mono- ou poliinsaturado, não substituído ou mono- ou polisubstituído;

"cicloalifático" respectivamente é um resíduo hidrocarboneto saturado ou mono- ou poliinsaturado, não substituído ou mono- ou polisubstituído, resíduo hidrocarboneto alicíclico, mono- ou policíclico, cujo número de átomos de carbono no anel situa-se com preferência no intervalo indicado (quer dizer, C_{3-8}-cicloalifático preferivelmente é um hidrocarboneto cíclico

com 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono do anel);

ao que se referente a "alifático" e "cicloalifático" entende-se por "substituído uma ou várias vezes" a substituição única ou múltipla de um ou vários átomos de hidrogênio, p.ex. a substituição uma vez, duas vezes, três vezes ou total de átomos de hidrogênio por substituintes escolhidos com independência entre si entre o grupo que compreende -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2, -CHO, =O, -R_0, -C(=O)R_0, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR_0, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHR_0, -C(=O)$N(R_0)_2$, -OH, -OR_0, -OC(=O)H, -OC(=O)R_0, -OC(=O)OR_0, -OC(=O)NHR_0, -OC(=O)$N(R_0)_2$, -SH, -SR_0, -SO_3H, -$S(=O)_{1-2}$-R_0, -$S(=O)_{1-2}NH_2$, -NH_2, -NHR_0, -$N(R_0)_2$, -$N^+(R_0)_3$, -$N^+(R_0)_2O^-$, -NHC(=O)R_0, -NHC(=O)OR_0, -NHC(=O)NH_2, -NHC(=O)-NHR_0, -NH-C(=O)$N(R_0)_2$, -$Si(R_0)_3$ e -$PO(OR_0)_2$;

Onde R_0 significa -C_{1-8}-alifático, -C_{3-12}-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C_{1-8}-alifático-C_{3-12}-cicloalifático, -C_{1-8}-alifático-arilo, -C_{1-8}-alifático-heteroarilo, -C_{3-8}-cicloalifático-C_{1-8}-alifático, -C_{3-8}-cicloalifático-arilo ou -C_{3-8}-cicloalifático-heteroarilo;

"arilo" significa em cada caso com independência um sistema carbocíclico que tem ao menos um anel aromático, mas sem heteroátomos neste anel, ditos restos arilo podem estar eventualmente condensados com outros sistemas de anel saturados, (parcialmente) insaturados ou aromáticos e cada resto arilo pode estar sem substituir ou substituído uma ou várias vezes; onde os substituintes do arilo podem ser iguais ou diferentes e podem ocupar qualquer posição possível do arilo;

"heteroarilo" significa um resto aromático cíclico de 5, 6 ou 7 membros, que contém 1, 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos, os heteroátomos podem ser iguais ou diferentes e escolhidos entre nitrogênio, oxigênio e enxofre, e o heterociclo pode estar sem substituir ou substituído uma ou várias vezes; no caso de substituição do heterociclo, os substituintes serão iguais ou diferentes e podem ocupar qualquer posição possível do heteroarilo; e onde o heterociclo pode formar também parte de um sistema bi- ou policíclico;

o que se refere a "arilo" e "heteroarilo" entende-se por "substituído uma ou várias vezes" uma substituição única ou múltipla de um ou mais

átomos de hidrogênio do sistema de anel por substituintes escolhidos entre o grupo que compreende -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, -CHO, =O, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)-N(R_0)_2$, -OH, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, -SH, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NH-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$, $-NHC(=O)N(R_0)_2$, $-Si(R_0)_3$ ou $-PO(OR_0)_2$; cujos átomos de N eventualmente existentes no anel podem estar em cada caso oxidados (N-óxido);

onde R_0 significa $-C_{1-8}$-alifático, $-C_{3-12}$-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo,

$-C_{1-8}$-alifático-C_{3-12}-cicloalifático, $-C_{1-8}$-alifático-arilo, $-C_{1-8}$-alifático-heteroarilo, $-C_{3-8}$-cicloalifático-C_{1-8}-alifático, $-C_{3-8}$-cicloalifático-arilo ou $-C_{3-8}$-cicloalifático-heteroarilo;

em forma de um estereoisômero individual ou de uma mistura de estereoisômeros, em forma de compostos livres e/ou em forma de seus sais fisiologicamente compatíveis e/ou de seus solvatos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato de que

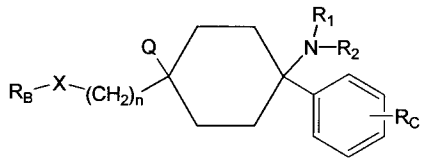
R_3 significa heteroarilo ou arilo, respectivamente não substituído ou mono- ou polisubstituído, onde os substituintes, independentemente um do outro, são selecionados do grupo que compreende -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, -CHO, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH-R_0$, $-C(=O)-N(R_0)_2$, -OH, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, -SH, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)-OR_0$, $-NH-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$ e $-NHC(=O)N(R_0)_2$,

onde R_0 significa $-C_{1-8}$-alifático, $-C_{3-12}$-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo,

$-C_{1-8}$-alifático, $-C_{3-12}$-cicloalifático, $-C_{1-8}$-alifático-arilo, $-C_{1-8}$-alifático-heteroarilo, $-C_{3-8}$-cicloalifático-C_{1-8}-alifático, $-C_{3-8}$-cicloalifático-arilo

ou -C_{3-8}-cicloalifático-heteroarilo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, de fórmula geral (2.2), CARACTERIZADO pelo fato de que



(2.2)

R_C significa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2, -CF_3, -OH ou -OCH_3.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, CARACTERIZADO pelo fato de que

Q significa -arilo ou -heteroarilo;

R_1 significa -CH_3;

R_2 significa -H ou -CH_3;

X significa -NR_A-;

R_A significa -H ou -C_{1-8}-alifático;

R_B significa -C(=O)-C_{1-8}-alifático-arilo ou -C(=O)-C_{1-8}-alifático-heteroarilo;

R_C significa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2, -CF_3, -OH ou -OCH_3; e

n significa 0;

onde alifático, arilo e heteroarilo são respectivamente não substituído ou mono- ou polisubstituído.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, CARACTERIZADO pelo fato de que

Q significa -fenilo ou -indolilo;

R_1 significa -CH_3;

R_2 significa -H ou -CH_3;

X significa -NR_A-;

R_A significa -H ou -C_{1-8}-alquilo;

R_B significa -C(=O)-C_{1-8}-alquilo-arilo ou -C(=O)-C_{1-8}-alquilo-heteroarilo;

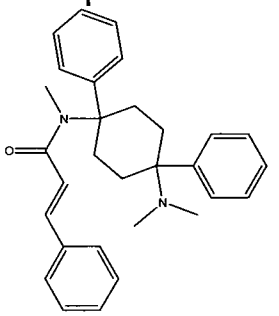
R_C significa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2, -CF_3, -OH ou -OCH_3; e

n significa 0;

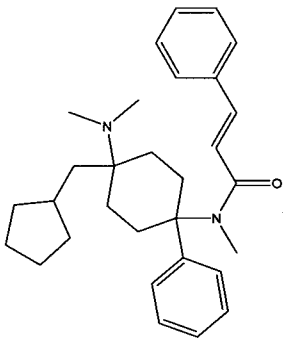
onde alifático, arilo e heteroarilo são respectivamente não substituído ou mono- ou polisubstituído.

6. Composto de acordo com reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato de que é selecionado do grupo que compreende:

(E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-cicloexil)-N-metil-3-fenil-acrilamida



(E)-N-[4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-cicloexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida



e os sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos.

7. Composto de acordo com reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato de que é selecionado do grupo que compreende

- (E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-cicloexil)-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereoisômero não polar);
- (E)-N-(4-dimetilamino-1,4-difenil-cicloexil)-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereoisômero polar);
- N-[4-(dimetilamino)-1,4-difenil-cicloexil]-N-metil-2,2-difenil-acetamide (diastereoisômero polar);
- (E)-N-[4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-cicloexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereoisômero não polar);
- (E)-N-[4-(ciclopentil-metil)-4-dimetilamino-1-fenil-cicloexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereoisômero polar);
- (E)-N-[4-dimetilamino-1-(3-metil-1H-indol-2-yl)-4-fenil-cicloexil]-N-metil-3-fenil-acrilamida (diastereoisômero polar);

e os sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos.

8. Composição farmacêutica, CARACTERIZADA pelo fato de

que contém um composto de acordo com as reivindicações 1 a 7, que estão em forma de estereoisômero individual ou de mistura de vários, dos compostos livres e/ou de seus sais fisiologicamente compatíveis e eventualmente aditivos e/ou adjuvantes idôneos e/ou eventualmente outros princípios ativos.

9. Uso de um composto conforme uma das reivindicações de 1 a 7, CARACTERIZADO pelo fato de que o composto está em forma de estereoisômero individual ou mistura dos mesmos, dos compostos livres e/ou de seus sais fisiologicamente compatíveis, e onde dito composto é útil na preparação de um medicamento destinado ao tratamento da dor.

10. Uso de um composto conforme uma das reivindicações de 1 a 7, CARACTERIZADO pelo fato de que o composto está na forma de estereoisômero individual ou mistura dos mesmos, dos compostos livres e/ou de seus sais fisiologicamente compatíveis e/ou solvatos, útil na preparação de um medicamento destinado ao tratamento de estados de ansiedade, estresse e das síndromes relativos ao estresse, depressões, epilepsia, doença de Alzheimer, demência senil, disfunções cognitivas gerais, transtornos de aprendizagem e memória (como nootrópico), sintomas de abstinência, dependência e/ou de abuso de álcool e/ou de drogas e/ou de medicamentos, disfunções sexuais, doenças cardiovasculares, hipotensão, hipertensão, zumbido de ouvido (tinnitus), prurido, enxaqueca, dificuldades auditivas, motilidade intestinal deficiente, transtornos de ingestão de comida, anorexia, obesidade, transtornos dos movimentos, diarreia, caquexia, incontinência urinária ou relaxamento muscular, como anticonvulsivo ou anestésico ou bem para a coadministração para o tratamento junto com um analgésico opióide ou com um anestésico, para a diurese ou a antinatriurese, como ansiolítico, para a modulação da atividade motora, para a modulação da liberação de neurotransmissores e para o tratamento de doenças neurodegenerativas associadas com ela, para o tratamento dos sintomas de abstinência e/ou para reduzir o potencial de vício dos opióides.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DERIVADOS SUBSTITUIDOS DE 4-AMINOCICLOHEXANO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS".**

A invenção refere-se a compostos que têm uma afinidade com o receptor μ-opióides e receptores ORL1, métodos para sua fabricação, medicamentos contendo estes compostos e o uso desses compostos para a fabricação de produtos farmacêuticos.