



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 353 390**

51 Int. Cl.:
C07C 237/14 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05745355 .7**
96 Fecha de presentación : **06.05.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1751093**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.02.2007**

54 Título: **Derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos.**

30 Prioridad: **10.05.2004 DE 10 2004 023 507**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2011

73 Titular/es: **GRÜNENTHAL GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es: **Hinze, Claudia;**
Henkel, Birgitta;
Schick, Hans y
Sundermann, Bernd

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 353 390 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DERIVADOS DE ÁCIDO CICLOHEXILACÉTICO SUSTITUIDOS**D(6&5,3&,İ 1**

5 La presente invención se refiere a derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos para la producción de medicamentos.

10 El tratamiento de estados de dolor crónicos y no crónicos tiene gran importancia en medicina. Existe una necesidad mundial de terapias contra el dolor eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento satisfactorio para el paciente y selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se pone de manifiesto en la gran cantidad de
15 trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

Los opioides- μ clásicos, como la morfina, son muy eficaces para la terapia del dolor severo a muy severo y tienen gran importancia para la terapia del dolor. No obstante, además de influir en el receptor opioide- μ , puede resultar ventajoso
20 influir también en otros receptores opioides, en particular el receptor ORL-1, ya que los opioides- μ puros también presentan efectos secundarios no deseables, como estreñimiento y depresión respiratoria, y además pueden producir dependencia. Los receptores opioides δ , κ y ORL-1 también intervienen en fenómenos de dolor (Opioids: Introduction, pp. 127-150, Further Opioid Receptors, 455-476 en:
25 Analgesics - From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH, 2002).

También es sabido que inflir en la reabsorción de la serotonina y/o de la noradrenalina puede tener consecuencias positivas en el espectro de los efectos y los efectos secundarios de los opioides (por ejemplo: tramadol, véase Opioids with
30 Clinical Relevance: Tramadol, 228-230 en: Analgesics - From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH, 2002).

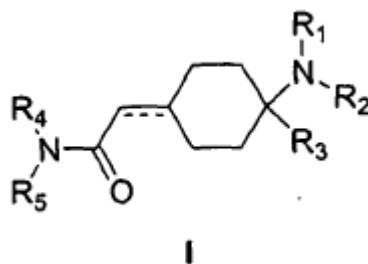
El receptor ORL1 interviene además en la regulación de otros procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Éstos son, entre otros, el aprendizaje y la memoria

(Manabe y col., Nature, 394, 1997, pp. 577-581), la capacidad auditiva (Nishi y col., EMBO J., 16, 1997, pp. 1858-1864) y muchos otros procesos. En un artículo de una revista especializada de Calo y col. (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261 - 1283) se muestra una sinopsis de las indicaciones o los procesos biológicos en los que el receptor ORL1 desempeña o muy probablemente podría desempeñar una función. Entre otros se mencionan: analgesia, estimulación y regulación de la alimentación, influencia en agonistas- μ como la morfina, tratamiento de síndromes de abstinencia, reducción del potencial de adicción de opioides, ansiolisis, modulación de la actividad motora, trastornos de la memoria, epilepsia; modulación de la distribución de neurotransmisores, en particular de glutamato, serotonina y dopamina, y, en consecuencia, enfermedades neurodegenerativas; influencia en el sistema cardiovascular, provocación de erecciones, diuresis, antinatriuresis, metabolismo electrolítico, presión arterial, enfermedades de reservorios de agua, motilidad intestinal (diarrea), efectos relajantes en las vías respiratorias, reflejo de micturición (incontinencia urinaria). También se discute la utilización de agonistas y antagonistas como anoréxicos, analgésicos (también en administración conjunta con opioides) o nootrópicos.

Los documentos EP-A-1 323 710 y US 2003/236250 dan a conocer derivados de ácido ciclohexilacético. En el estado actual de la técnica (WO 02090317) se conocen compuestos estructuralmente similares que tienen afinidad por el receptor ORL-1. Hasta la fecha no se ha descrito ninguna influencia de esta clase de estructura en la reabsorción de la noradrenalina y la serotonina.

El objetivo de la presente invención consistía en poner a disposición medicamentos que actuaran sobre el sistema receptor opioide y, en consecuencia, que fueran adecuados para medicamentos, en particular para el tratamiento de las diferentes enfermedades relacionadas con este sistema de acuerdo con el estado actual de la técnica o para ser utilizados en las indicaciones mencionadas en éste. Los compuestos también debían influir en la reabsorción de la noradrenalina y la serotonina.

Por consiguiente, un objeto de la invención consiste en derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos de fórmula general I,



en la que

--- representa un enlace C-C simple o doble;

5 R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H; CHO; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);

o los grupos R^1 y R^2 representan conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆,

15 siendo R¹⁰ igual a H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);

20 R^3 representa alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃); naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-

- 5 bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluor-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluor-4-clorofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-fluor-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 5-fluor-2-metoxifenilo, 4-cloro-3-trifluorometil o 4-bromo-2-metilfenilo;
- 10
- R^4 representa $-(CR^6R^7)_nR^8$, siendo n igual a 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- 15 R^6 representa H o alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- R^7 representa H, alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, o COOR⁹;
- 20 o R^6 y R^7 forman un anillo $(CH_2)_kCHR^8(CH_2)_m$, siendo k = 1, 2 o 3 y m = 1 o 2;
- R^8 significa cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- R^9 representa H o alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 25 R^5 representa H o $-(CH_2)_lR^8$, siendo l igual a 1, 2 o 3, o junto con R^4 representa $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$;
- siendo R^{11} igual a H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo,
- 30

cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);

en forma de racemato; de enantiómeros, diastereoisómeros, mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente tolerables.

Los compuestos según la invención muestran una buena unión al receptor μ y al receptor ORL-1, pero también a otros receptores opioides. Sorprendentemente se ha comprobado que los compuestos también son buenos inhibidores de la reabsorción de la noradrenalina y la serotonina. Por consiguiente, también son adecuados para el tratamiento de la depresión y/o bulimia y/o anorexia y/o catalepsia y/o como ansiolíticos y/o para aumentar la vigilancia y/o la libido.

En el sentido de esta invención, las expresiones “alquilo(C₁₋₅)” y “alquilo(C₁₋₃)” incluyen grupos hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados, que pueden ser de cadena ramificada o lineal y que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos, de 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de C, o 1, 2 o 3 átomos de C, respectivamente, es decir, alcanilos(C₁₋₅), alquenos(C₂₋₅) y alquino(C₂₋₅) o alcanilo(C₁₋₃), alqueno(C₂₋₃) y alquinos(C₂₋₃), respectivamente. Los alquenos presentan al menos un enlace doble C-C y los alquinos al menos un enlace triple C-C. Ventajosamente, el alquilo se selecciona de entre el grupo que incluye metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo; etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propinilo (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), 1,1-dimetiletilo, 1,1-dimetilpropilo, butenilo, butinilo, pentenilo y pentinilo.

Para los fines de esta invención, la expresión “cicloalquilo” o “cicloalquilo(C₃₋₈)” se refiere a hidrocarburos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, pudiendo tratarse de hidrocarburos saturados o insaturados (pero no aromáticos), sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos. En relación con “cicloalquilo”, el concepto también incluye cicloalquilos saturados o insaturados (pero no aromáticos) en los que uno o dos átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo S, N u O. Ventajosamente, el cicloalquilo(C₃₋₈) se selecciona de entre el grupo que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo,

cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también tetrahidropiraniilo, dioxaniilo, dioxolaniilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolinonilo y pirrolidinilo.

Por el concepto $(\text{CH}_2)_{3-6}$ se ha de entender $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

5 En el sentido de esta invención, la expresión “arilo” significa sistemas de anillo carbocíclicos con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en ninguno de los anillos, entre otros: fenilos, naftilos y fenantrenilos, fluorantenilos, fluorenilos, indanilos y tetralinilos. Los grupos arilo también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos. Cada grupo arilo puede estar sustituido de forma simple o múltiple
10 o no estar sustituido, pudiendo los sustituyentes de arilo ser iguales o diferentes y encontrarse en cualquiera de las posiciones posibles del arilo. Los grupos fenilo y naftilo son especialmente ventajosos.

La expresión “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático cíclico de 5, 6 o
15 7 miembros que contiene al menos 1 y en caso dado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, pudiendo los heteroátomos ser iguales o diferentes y pudiendo el heterociclo estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido. En el caso de la sustitución en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y se pueden encontrar en cualquiera de las posiciones posibles del
20 heteroarilo. El heterociclo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico. Los heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona de entre el grupo que incluye pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolaniilo,
25 benzodioxaniilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piraniilo, indazolilo, purinilo, indolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo u oxadiazolilo, pudiendo tener lugar la unión con los compuestos de estructura general I a través de cualquiera de los miembros posibles del anillo
30 del grupo heteroarilo.

En el sentido de esta invención, por el concepto “sustituido” en relación con “alquilo” se entiende la sustitución de uno o más grupos hidrógeno por F, Cl, Br, I, =O, -CN, NH_2 , NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-cicloalquilo, NH-alquilarilo, NH-alquilheteroarilo, NH-alquil-OH, $\text{N}(\text{alquilo})_2$, $\text{N}(\text{alquilarilo})_2$,
35 $\text{N}(\text{alquilheteroarilo})_2$, $\text{N}(\text{cicloalquilo})_2$, $\text{N}(\text{alquil-OH})_2$, NO_2 , SH, S-alquilo, S-arilo,

S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquilheteroarilo, S-cicloalquilo, S-alquilo-OH; S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilheteroarilo, O-cicloalquilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo(C₁₋₆), C(=S)alquilo(C₁₋₆), C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)alquil(C₁₋₆)arilo, C(=S)alquil(C₁₋₆)arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(=O)-cicloalquilo, C(=S)-cicloalquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquilarilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-cicloalquilo, C(=O)N(alquil)₂, C(=O)N(alquilarilo)₂, C(=O)N(alquilheteroarilo)₂, C(=O)N(cicloalquilo)₂, SO-alquilo, SO₂-alquilo, SO₂NH₂, SO₃H, PO(O-alquilo(C₁₋₆))₂, Si(alquil(C₁₋₆))₃, Si(cicloalquil(C₃₋₈))₃, Si(CH₂-cicloalquil(C₃₋₈))₃, Si(fenil)₃, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, debiendo entenderse por “grupos sustituidos de forma múltiple” aquellos que están sustituidos varias veces, por ejemplo dos o tres veces, en átomos iguales o diferentes, por ejemplo tres veces en el mismo átomo C, como en el caso del CF₃ o -CH₂CF₃, o en lugares diferentes, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes. Dado el caso, un sustituyente también puede estar sustituido a su vez; por ejemplo, -O-alquilo también incluye, entre otros, -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH.

En el sentido de esta invención, por “sustituido de forma simple o múltiple” en relación con “arilo”, “heteroarilo” y “cicloalquilo” se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple, cuádruple o quíntuple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquilarilo, NH-alquilheteroarilo, NH-cicloalquilo, NH-alquil-OH, N(alquil)₂, N(alquilarilo)₂, N(alquilheteroarilo)₂, N(cicloalquilo)₂, N(alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquilheteroarilo, S-cicloalquilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilheteroarilo, O-cicloalquilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo(C₁₋₆), C(=S)alquilo(C₁₋₆), C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)-alquil(C₁₋₆)arilo, C(=S)alquil(C₁₋₆)arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(=O)-cicloalquilo, C(=S)-cicloalquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquilarilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-cicloalquilo, C(=O)N(alquil)₂, C(=O)N(alquilarilo)₂, C(=O)N(alquilheteroarilo)₂, C(=O)N(cicloalquilo)₂, S(O)-alquilo, S(O)-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, =O, =S; alquilo, cicloalquilo, arilo y/o heteroarilo; en un átomo o en caso dado en átomos diferentes (pudiendo un sustituyente estar sustituido a su vez en caso dado). La sustitución múltiple tiene lugar con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes.

Por el concepto "sal" se ha de entender cualquier forma del principio activo según la invención en la que éste adopte una forma iónica o esté cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o se encuentre en solución. Por este concepto también se han de entender complejos del principio activo con
5 otras moléculas e iones, en particular complejos formados a través de interacciones iónicas. Principalmente, por este concepto se entienden (y esto constituye también una forma de realización preferente de esta invención) sales fisiológicamente tolerables, en particular sales fisiológicamente tolerables con cationes o bases y sales fisiológicamente tolerables con aniones o ácidos, o
10 también una sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable o un catión fisiológicamente tolerable.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente tolerable con aniones o ácidos" se entienden sales de al menos uno de los compuestos según la invención - en la mayoría de los casos protonizado, por
15 ejemplo en el nitrógeno - como catión, con al menos un anión, que son fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. En particular, en el sentido de esta invención, por dicho concepto se entiende la sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, es decir, sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos
20 que son fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de sales fisiológicamente tolerables de determinados ácidos se mencionan las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico,
25 monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido fosfórico, ácido maleico, ácido malónico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. La sal clorhidrato, citrato y hemicitrato son especialmente preferentes.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable" se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente tolerables, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato o el citrato son especialmente preferentes. Como ejemplos de ácidos
30 fisiológicamente tolerables se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebácico, 5-

oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal fisiológicamente tolerable con cationes o bases" se entienden sales de al menos uno de los compuestos según la invención - en la mayoría de los casos un ácido (desprotonizado) - como anión, con al menos un catión preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente tolerables, en particular en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, y también sales amónicas, pero principalmente sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un catión fisiológicamente tolerable" se entienden sales de al menos uno de los compuestos correspondientes, como anión, con al menos un catión inorgánico que es fisiológicamente tolerable, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, y también sales amónicas, pero principalmente sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

En una forma de realización preferente de los derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos según la invención R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H, alquilo(C_{1-5}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y significan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$; siendo R^{10} igual a H, alquilo(C_{1-5}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

Son especialmente preferentes los derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos en los que R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, CH_3 o H, no siendo R^1 y R^2 iguales a H al mismo tiempo.

También son preferentes los derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos en los que R^3 representa ciclopentilo, ciclohexilo, naftilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo o piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no

sustituido; cicloalquilo(C₅₋₆), fenilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₂) saturado y no ramificado; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluor-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluor-4-clorofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-fluor-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 5-fluor-2-metoxifenilo, 4-cloro-3-trifluorometilo o 4-bromo-2-metilfenilo;

en particular

R³ representa naftilo, tiofenilo o piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₅₋₆), fenilo, naftilo, tiofenilo, piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₂) saturado y no ramificado; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluor-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluor-4-clorofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-fluor-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo o 4-cloro-3-trifluorometilo.

Son especialmente preferentes los derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos en los que R³ representa piridilo sustituido o no sustituido, o fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo.

También son preferentes los derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos en los que R⁶ representa H y R⁷ representa H, CH₃ o COOR⁹, o R⁶ y R⁷ forman un anillo (CH₂)_kCHR⁸(CH₂)_m, siendo k = 1, 2 o 3 y m = 1 o 2.

Además son preferentes los derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos en los que R⁵ es igual a H.

También son preferentes los derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos en los que R⁸ representa ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenafteno, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en particular

R⁸ representa ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

Son especialmente preferentes los derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos en los que R⁸ representa fenilo o indolilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple.

Son totalmente preferentes los derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos del siguiente grupo:

2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]acetamida, clorhidrato

2-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)acetilamino]-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de metilo, clorhidrato

- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-N-(3-fenilpropil)acetamida, clorhidrato
- N-bencil-2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)acetamida, clorhidrato
- 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)acetilamino]-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de metilo, clorhidrato
- 5 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-N-fenetil-acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-N-(4-fluorobencil)acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-N-(2-trifluorometil-bencil)acetamida, clorhidrato
- 10
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-N-(4-fluorofenil)acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-N-(4-fenilbutil)acetamida, clorhidrato
- 15 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-N-(1*H*-indol-3-ilmetil)acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-N-[4-(1*H*-indol-3-il)butil]acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-N-[3-(1*H*-indol-3-il)propil]acetamida, clorhidrato
- 20
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-N-[5-(1*H*-indol-3-il)pentil]acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-N-[6-(1*H*-indol-3-il)hexil]acetamida, clorhidrato
- 25 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-(3-fenilpropil)acetamida, clorhidrato
- 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-acetamida, clorhidrato

- 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]-acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexiliden)-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]acetamida, clorhidrato
- 5 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexiliden)-N-(3-fenilpropil)acetamida, clorhidrato
- 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-acetamida, clorhidrato
- 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-(3-fenilpropil)acetamida, clorhidrato
- 10 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]-acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(2-trifluorometil-bencil)acetamida, clorhidrato
- 15 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-fenetilacetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(4-fenilbutil)acetamida, clorhidrato
- 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)acetilamino]-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de metilo, clorhidrato
- 20 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)acetilamino]-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de potasio, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(1*H*-indol-3-ilmetil)acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[4-(1*H*-indol-3-il)butil]acetamida, clorhidrato
- 25 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[3-(1*H*-indol-3-il)propil]acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[5-(1*H*-indol-3-il)pentil]acetamida, clorhidrato

- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida, clorhidrato
- 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida, clorhidrato
- 5 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[6-(1*H*-indol-3-il)hexil]acetamida, clorhidrato
- 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]acetamida, clorhidrato
- 10 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]-acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]acetamida, clorhidrato
- 15 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]acetamida, clorhidrato
- 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida, clorhidrato
- 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]-acetamida, clorhidrato
- 20 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-fenil-acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(4-fluorofenil)acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-*p*-tolilacetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(4-metoxifenil)acetamida, clorhidrato
- 25 en forma de racemato; de enantiómeros, diastereoisómeros, mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente tolerables.

Las sustancias según la invención actúan por ejemplo sobre el receptor ORL-1, que es relevante en relación con diferentes enfermedades, de modo que son adecuadas como principios activos farmacéuticos en un medicamento. Por

consiguiente, otro objeto de la invención consiste en medicamentos que contienen al menos un derivado de ácido ciclohexilcarboxílico sustituido según la invención y en caso dado aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

5 Además de al menos un derivado de ácido ciclohexilacético sustituido según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados, también materiales vehículo, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes, y se pueden administrar como medicamentos líquidos en forma de soluciones para
10 inyección, gotas o jugos, como medicamentos semisólidos en forma de granulados, tabletas, píldoras, parches, cápsulas, apósitos/apósitos en *spray* o aerosoles. La selección de las sustancias auxiliares, etc. y de la cantidad a utilizar de las mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica,
15 intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o los ojos. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes, y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y aerosoles. Los derivados
20 de ácido ciclohexilacético sustituidos según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar por vía oral o percutánea pueden liberar los derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos según la invención de forma
25 retardada. Los derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos según la invención también se pueden utilizar en formas de depósitos de larga duración parenterales, como por ejemplo implantes o bombas implantadas. En principio, a los medicamentos según la invención también se les pueden añadir otros principios activos conocidos por los especialistas.

30 La cantidad de principio activo a administrar a los pacientes varía en función del peso del paciente, el tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,00005 a 50 mg/kg, preferentemente de 0,01 a 5 mg/kg, de al menos un derivado de ácido ciclohexilacético sustituido según la invención.

35 Para todas las formas de los medicamentos según la invención arriba indicadas es especialmente preferente que el medicamento, además de al

menos un derivado de ácido ciclohexilacético sustituido, también contenga otro principio activo, principalmente un opioide, preferiblemente un opioide fuerte, en particular morfina, o un anestésico, preferentemente hexobarbital o halotano.

En una forma preferente del medicamento, éste contiene un derivado de
5 ácido ciclohexilacético sustituido según la invención en forma de diastereoisómero y/o enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de una mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

El receptor ORL-1, pero también los otros receptores opioides, han sido identificados principalmente en casos de dolor. En consecuencia, los derivados
10 de ácido ciclohexilacético sustituidos según la invención se pueden utilizar para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.

Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de ácido ciclohexilacético sustituido según la invención para
15 producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

Otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de ácido ciclohexilacético sustituido según la invención para producir un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, estrés y síndromes
20 relacionados con el estrés, depresión, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, catalepsia, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síndromes de abstinencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus,
25 prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la conducta alimentaria, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria, o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, o para la administración conjunta en caso de tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis, como
30 ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la distribución de neurotransmisores y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con ésta, para el tratamiento de síndromes de abstinencia, y/o para reducir el potencial de adicción de opioides.

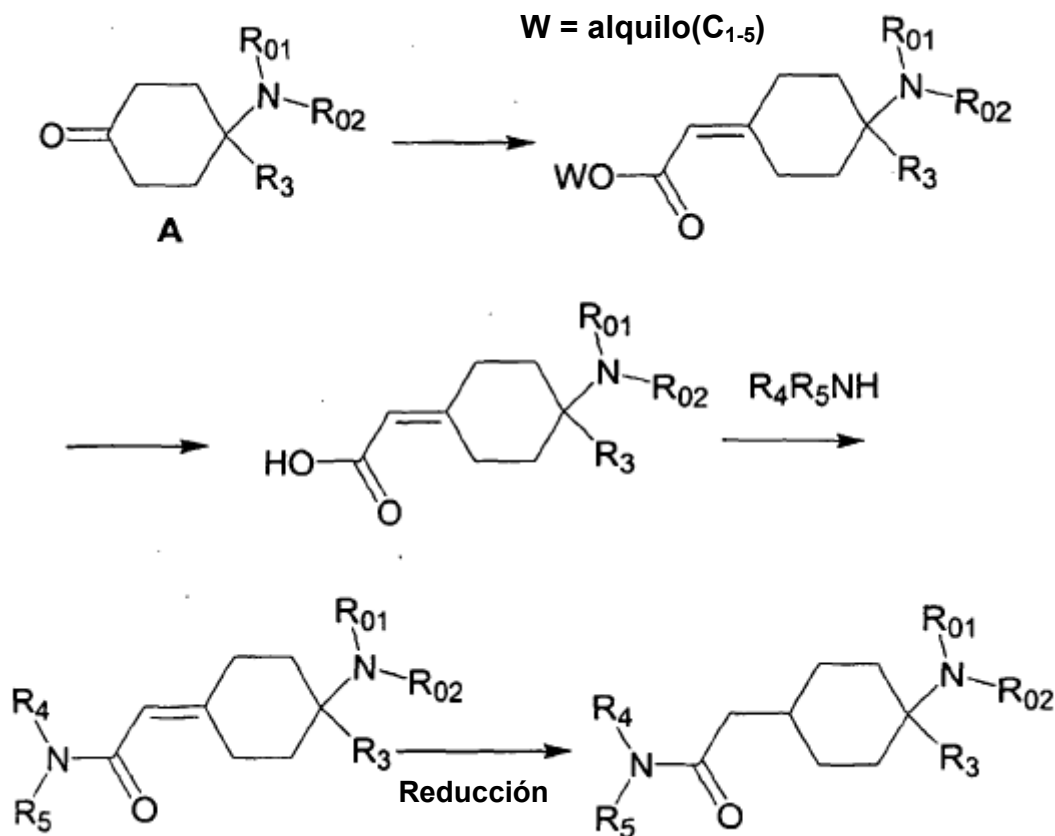
En una de las utilizaciones arriba indicadas puede ser preferente que el
35 derivado de ácido ciclohexilacético sustituido utilizado se encuentre en forma de

diastereoisómero y/o enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de una mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para el tratamiento, sobre todo en una de las indicaciones arriba mencionadas, de un mamífero no humano o un humano que requiera un tratamiento para el dolor, en particular dolor crónico, mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un derivado de ácido ciclohexilacético sustituido según la invención, o de un medicamento según la invención.

Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de los derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos.

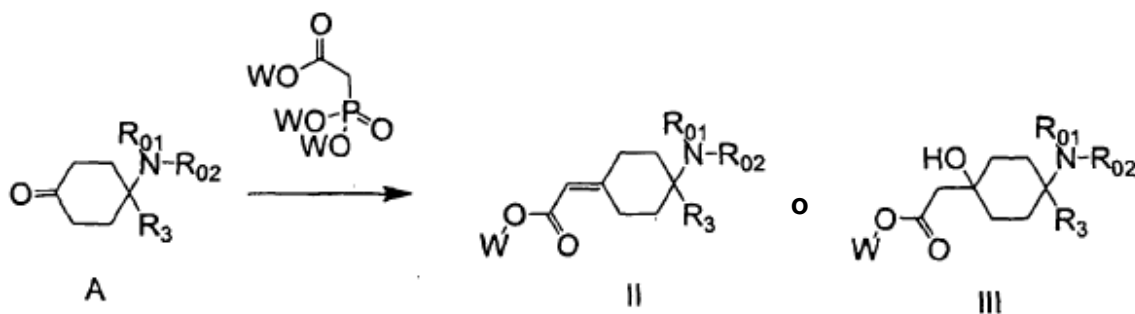
Esquema general de síntesis:



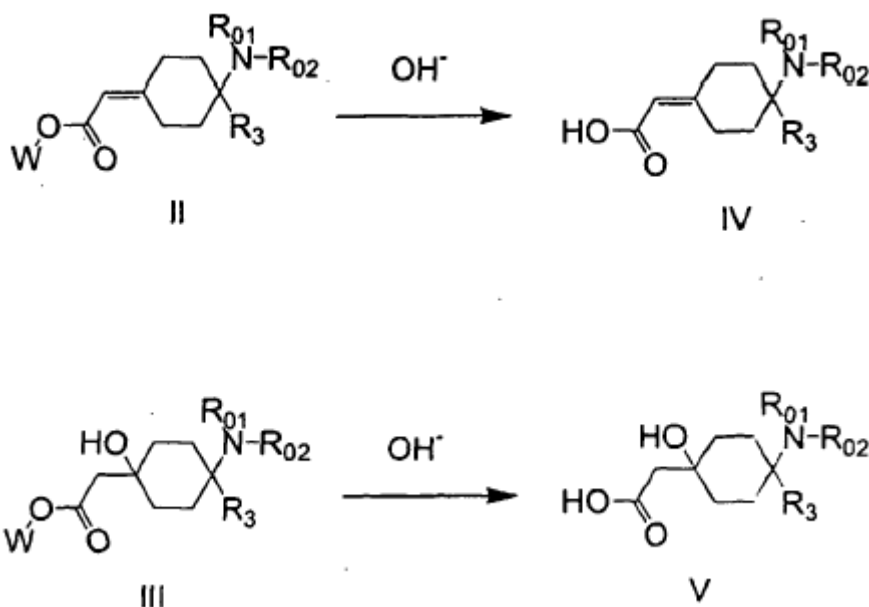
R⁰¹ y R⁰² tienen el significado indicado para R¹ y R² y además pueden representar un grupo protector.

15 La preparación de 4-aminociclohexanonas de fórmula A adecuadas está descrita en la literatura (Lednicer y col., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; WO 0290317).

Un éster de ácido fosfonoacético, preferentemente trimetil éster de ácido fosfonoacético o trietil éster de ácido fosfonoacético, se somete a reacción en primer lugar con una base fuerte, preferentemente *terc*-butilato de potasio, hidruro de sodio o butil-litio, y después con una 4-aminociclohexanona de fórmula A. De este modo, en caso de $R_3 \neq 2$ -piridilo, se obtiene el éster α,β -insaturado II y, en caso de $R_3 = 2$ -piridilo, se obtiene el éster de ácido β -hidroxicarboxílico III.

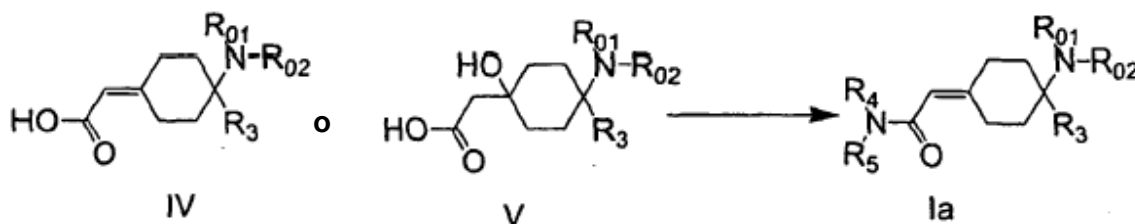


Los ésteres II y III se hidrolizan con una disolución básica acuosa adecuada, preferentemente con una disolución de hidróxido de potasio o de hidróxido de litio, a TA o a temperatura ligeramente elevada, para obtener los ácidos carboxílicos correspondientes IV o V, respectivamente.

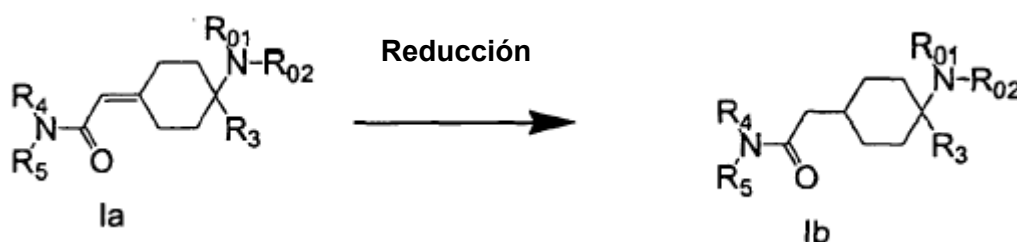


Los ácidos carboxílicos de fórmula IV o V como tales o en forma de sus clorhidratos correspondientes junto con un reactivo deshidratante, preferentemente una carbodiimida, de forma especialmente preferente con dicitlohexil-carbodiimida, reaccionan, en presencia de un reactivo de activación,

preferentemente 1-hidroxibenzotriazol, con una amina de fórmula R^4R^5NH para obtener la amida correspondiente de fórmula Ia.

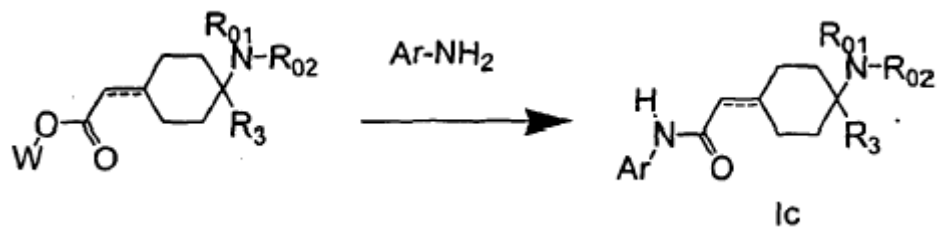


El enlace doble C-C del derivado ciclohexiliden-acetamida de fórmula Ia se reduce en caso dado de acuerdo con métodos conocidos y descritos en la literatura, preferiblemente mediante hidrogenación catalítica heterogénea con catalizadores de paladio o platino o mediante hidrogenación catalizada homogéneamente con catalizadores de rodio, en cada caso a temperaturas entre TA y 60°C y bajo presiones de hidrógeno entre 1 bar y 6 bar, de forma especialmente preferente a TA bajo una presión de hidrógeno entre 2 y 3 bar, con paladio/carbono, con lo que se obtiene un derivado de ciclohexilacetamida de fórmula Ib.



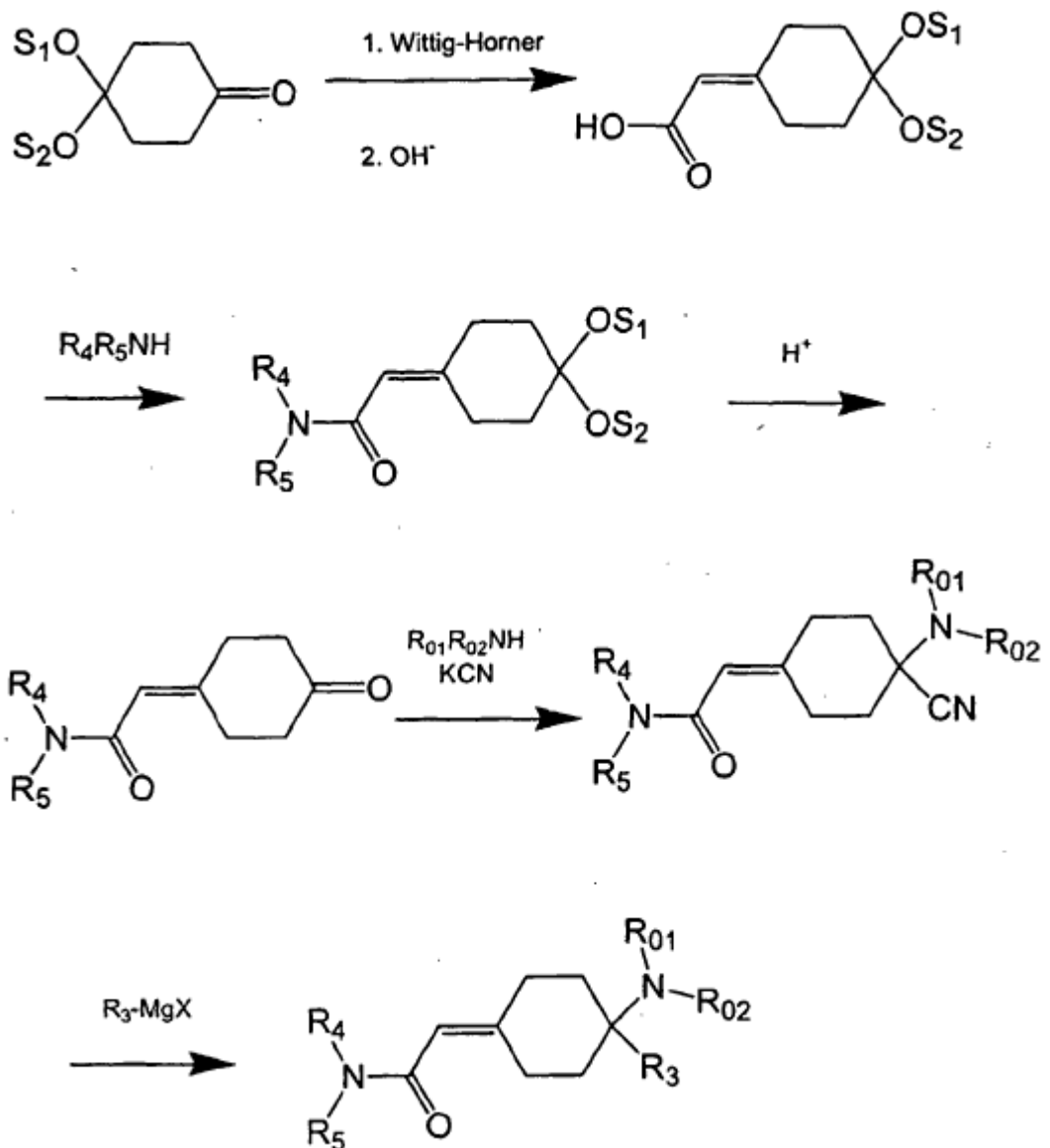
En caso dado, el enlace doble también se puede reducir en otro momento de la síntesis. En este contexto, después del primer paso, la reacción con el éster de ácido fosfónico, el enlace doble se reduce mediante métodos conocidos y descritos en la literatura, preferentemente mediante hidrogenación catalítica heterogénea con catalizadores de paladio o platino o mediante hidrogenación catalizada homogéneamente con catalizadores de rodio, en cada caso a temperaturas entre TA y 60°C y bajo presiones de hidrógeno entre 1 bar y 6 bar, de forma especialmente preferente a TA bajo una presión de hidrógeno entre 2 y 3 bar con paladio/carbono. A continuación se prosigue con la hidrólisis de éster tal como se describe más arriba.

Cuando R^4 representa un grupo arilo y R^5 representa H, el éster también se puede someter a reacción en presencia de una base libre, preferentemente nBuLi, y una anilina, para obtener directamente los compuestos según la invención de acuerdo con la fórmula Ic.

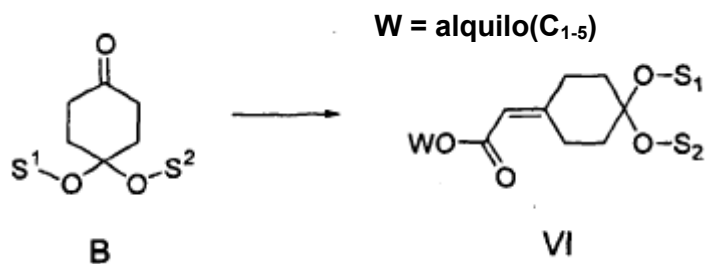


En caso dado, a continuación se disocian los grupos protectores R⁰¹ y R⁰² de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas.

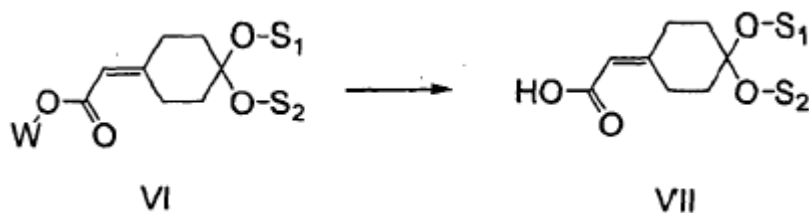
5 Método de síntesis alternativo:



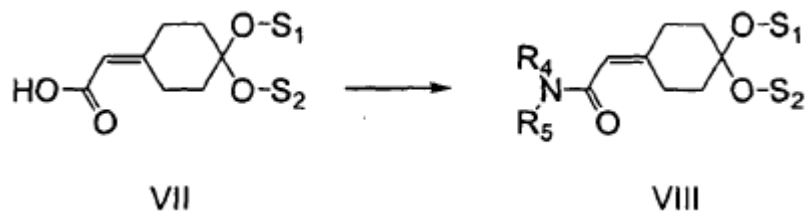
Una ciclohexano-1,4-diona de fórmula B protegida con los grupos S^1 y S^2 , que representan grupos protectores, en particular $(CH_2)_n$ con $n = 2-4$, se somete a reacción en presencia de una base fuerte, preferentemente *tert*-butilato de potasio, hidruro de sodio o butil-litio, con un éster de ácido fosfonoacético, preferentemente trimetil o trietil éster de ácido fosfonoacético. De este modo se forma un éster α,β -insaturado VI.



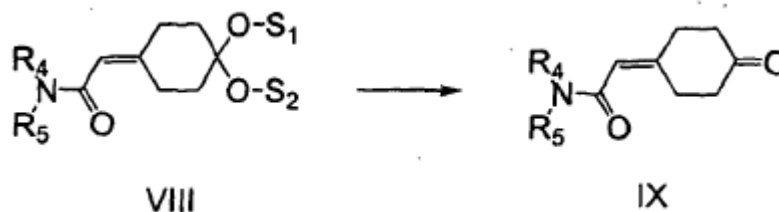
El éster VI se hidroliza con una disolución acuosa básica adecuada, preferentemente con disolución de hidróxido de potasio o de hidróxido de litio, a TA o a una temperatura ligeramente elevada, para obtener el ácido carboxílico VII correspondiente.



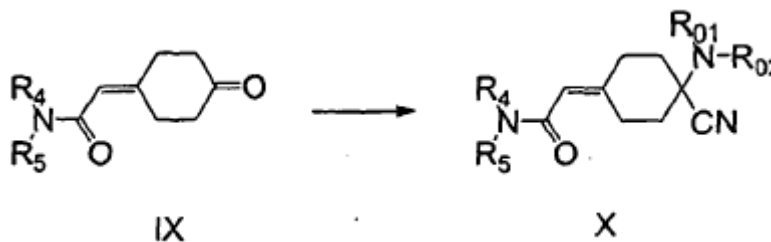
El ácido carboxílico de fórmula VII se somete a reacción como tal o en forma de su clorhidrato correspondiente con un reactivo deshidratante, preferentemente con una carbodiimida, de forma especialmente preferente con dicitclohexil-carbodiimida, se somete a reacción en presencia de un reactivo de activación, preferentemente con 1-hidroxibenzotriazol, con una amina de fórmula R^4R^5NH para obtener la amida correspondiente de fórmula VIII.



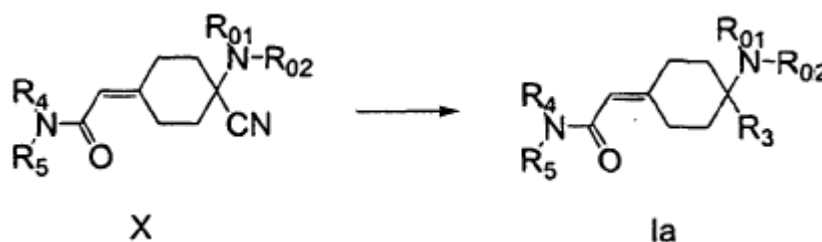
En el compuesto de fórmula VIII se disocian los grupos protectores S^1 y S^2 , con lo que se obtiene un derivado de ciclohexanona 4-sustituido de fórmula IX.



- 5 El compuesto de fórmula IX se somete a reacción en presencia de un compuesto de fórmula $HNR^{01}R^{02}$ con un cianuro, preferentemente cianuro de potasio o TMS-CN, para obtener un derivado de 1-amino-1-cianociclohexano sustituido de fórmula X.



- 10 El aminonitrilo de fórmula X se somete a reacción con reactivos organometálicos, preferentemente reactivos de Grignard o de organolitio, de fórmula $metal-R^3$, con lo que se obtienen los compuestos de fórmula la según la invención.



- 15 Tal como se describe en el primer procedimiento de síntesis, a continuación los compuestos de fórmula general Ia se pueden reducir para obtener compuestos de fórmula general Ib. Alternativamente, en este procedimiento el enlace doble también se puede reducir en un momento anterior, a saber: en el compuesto VIII de acuerdo con los métodos descritos en el primer procedimiento de síntesis. A continuación se procede correspondientemente al procedimiento descrito. En caso dado, a continuación
- 20

se disocian los grupos protectores en R⁰¹ y R⁰² mediante métodos conocidos por los especialistas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención, pero no limitan la
5 idea general de la misma.

Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados.

Todas las temperaturas están sin corregir.

La indicación “éter” significa dietil éter, “EE” acetato de etilo y “DCM”
dichlorometano. La indicación “equivalentes” significa equivalentes de cantidades
10 de sustancia, “p.f.” punto de fusión o intervalo de fusión, “desc.”
descomposición, “TA” temperatura ambiente, “abs.” absoluto (anhidro), “rac.”
racémico, “conc.” concentrado, “min” minutos, “h” horas, “d” días, “% en
volumen” por ciento en volumen, “% en masa” por ciento en masa, y “M” es una
indicación de la concentración en mol/l.

15 Como fase estacionaria para la cromatografía en columna se utilizó
Kieselgel 60 (0,040 - 0,063 mm) de la firma E. Merck, Darmstadt.

Los análisis por cromatografía de capa fina se llevaron a cabo mediante
placas preparadas para HPTLC, Kieselgel 60 F 254, de la firma E. Merck,
Darmstadt.

20 Las proporciones de mezcla de los agentes eluyentes para los análisis
cromatográficos están indicadas siempre en volumen/volumen.

Los compuestos utilizados más abajo se pueden obtener comercialmente
o su preparación es conocida en el estado actual de la técnica o ha sido
derivada del estado actual de la técnica de modo evidente para los
25 especialistas.

(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acetato de metilo

A una solución de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (2,0 g, 9,2 mmol)
en DMF anhidra (60 ml) se añadió trimetil éster de ácido fosfonoacético (1,99 ml,
30 13,8 mmol) bajo argón. Después se añadió *terc*-butilato de potasio (1,54 g, 13,8
mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 4 h a 60°C y después de

enfriarla se vertió sobre hielo (40 g). Después de añadir éter (150 ml) tuvo lugar la separación de fases y la fase acuosa se extrajo de nuevo con éter (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron y concentraron. De este modo se obtuvo el éster metílico en forma de un aceite amarillo con un rendimiento bruto de un 97% (2,42 g).

Clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acetato de metilo

El (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acetato de metilo (2,4 g, 8,7 mmol) se disolvió en etil metil cetona (70 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (1,66 ml, 13,17 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de 5 h de reacción, se obtuvo el clorhidrato del éster en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 78% (1,95 g), con un p.f. de 204-208°C.

Clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético

A una solución de clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acetato de metilo (1,8 g, 5,8 mmol) en etanol (200 ml) se añadió KOH 1,7M (70,5 ml, 120 mmol) y se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en agua (40 ml). La fase acuosa se extrajo por agitación con éter (2 x 40 ml) y se mezcló con ácido clorhídrico 5,5M (23,6 ml, 130 mmol). Después de concentrar la fase acuosa, el residuo se extrajo con etanol (2 x 40 ml), el cloruro de potasio restante se separó y el filtrado se concentró. De este modo se obtuvo el clorhidrato del ácido con un rendimiento de un 98% (1,67 g) en forma de un sólido incoloro.

2-(dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (200 mg, 0,676 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (182 mg, 1,35 mmol), triptamina (108 mg, 0,676 mmol) y N-metilmorfolina (0,148 ml, 1,35 mmol). La solución clara se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitclohexilcarbodiimida (278 mg, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y de una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso se precipitó más urea, que se separó. El filtrado obtenido se extrajo con éter. La fase acuosa se mezcló con lejía de sosa 5M (2 ml, 10 mmol)

y se diluyó con agua (150 ml). El producto precipitó en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 31% (84 mg).

Clorhidrato de 2-(dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (Ejemplo 1)

5 La solución de 2-(dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (75 mg, 0,178 mmol) en etil metil cetona (15 ml) se mezcló con clorotrimetilsilano (0,034 ml, 0,26 mmol). Dos horas después se pudo aislar el clorhidrato en forma de un sólido beige con un rendimiento de un 75% (61 mg) y un p.f. de 203-207°C.

10 **2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo**

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (200 mg, 0,676 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (182 mg, 1,35 mmol), clorhidrato de metil éster de L-triptófano (172 mg, 0,676 mmol) y N-metilmorfolina (0,148 ml, 1,35 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitclohexilcarbodiimida (278 mg, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso se precipitó más urea, que se separó. El filtrado obtenido se extrajo con éter. La fase orgánica se concentró, con lo que se obtuvo el producto crudo en forma de un aceite amarillo (142 mg).

25 **Clorhidrato de 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo (diastereoisómero apolar; Ejemplo 2)**

El 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo (142 mg, 0,3 mmol) se disolvió en etil metil cetona (9 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,055 ml, 0,43 mmol). Después de 2 horas se obtuvo el producto en forma de un compuesto incoloro con un rendimiento de 50 mg (15%) con un p.f. de 164-168°C.

2,5-dioxopirrolidin-1-il éster de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético

El clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (200 mg, 0,676 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se mezcló bajo argón con trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) y *N,N'*-di(succinimidil)carbonato (345 mg, 1,35 mmol). Después de 24 h de reacción, la mezcla de reacción se concentró, se recogió en éter (20 ml) y se extrajo con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 5 ml). Después se secar y concentrar la fase orgánica se obtuvo el producto con un rendimiento de un 52% (124 mg) en forma de un aceite incoloro.

(2S)-2-[(RS)-2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo

A una solución de 2,5-dioxopirrolidin-1-il éster de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (104 mg, 0,29 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió bajo argón primero metil éster de L-triptófano (3,74 mg, 0,29 mmol) y a continuación trietilamina (0,071 ml, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a TA, después se concentró y se recogió en éter (30 ml). La fase orgánica se extrajo por agitación con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 ml) y después de secarla se concentró. De este modo se obtuvo el producto crudo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 92 mg (69%).

Clorhidrato de (2S)-2-[(RS)-2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo (diastereoisómero polar; Ejemplo 3)

A una solución de (2S)-2-[(RS)-2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo (92 mg, 0,2 mmol) en etil metil cetona (3 ml) se añadió clorotrimetilsilano (0,038 ml, 0,3 mmol) y se agitó durante 2 h a TA. En este proceso precipitó el producto (43 mg, 43%) con un p.f. de 193-195°C en forma de un sólido incoloro. La sustancia resultó ser el diastereoisómero polar de los dos diastereoisómeros posibles.

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (500 mg, 1,69 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (456 mg, 3,38 mmol), DL- α -metiltriptamina (0,142 ml, 1,69 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,375 ml, 3,38 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitlohexilcarbodiimida (687 mg, 3,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 días a TA. El

procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. El filtrado se mezcló con lejía de 5 sosa 5M (2 ml, 10 mmol) y se diluyó con agua (200 ml). En este proceso precipitó el producto en forma de un sólido beige, que se obtuvo con un rendimiento de un 83% (581 mg). La separación cromatográfica en Kieselgel se llevó a cabo con EE/metanol (15:1), (10:1) y (5:1). De este modo se obtuvo el diastereoisómero apolar de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida con un rendimiento de un 24% (165 mg) en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 184-187°C. El diastereoisómero polar de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]-acetamida se pudo aislar en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de un 18% (126 mg). Las dos amidas eran diastereoisoméricamente puras.

15 **Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (Ejemplos 4 y 5)**

El diastereoisómero apolar de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (156 mg, 0,397 mmol) se disolvió bajo un ligero calentamiento en etil metil cetona (11 ml) y la solución se mezcló con 20 clorotrimetilsilano (0,075 ml, 0,59 mmol). Después de 1,5 h se pudo aislar el clorhidrato (**Ejemplo 4**) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 55% (96 mg) y un p.f. de 175-180°C. A una solución del diastereoisómero polar de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]-acetamida (133 mg, 0,32 mmol) en etil metil cetona (5 ml) se añadió 25 clorotrimetilsilano (0,06 ml, 0,48 mmol) y se agitó durante 1,5 horas a TA. En este proceso se precipitó el clorhidrato (**Ejemplo 5**) (66 mg, 46%) con un punto de p.f. de 182-186°C en forma de un sólido incoloro.

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-*N*-(3-fenilpropil)acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (300 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (273 mg, 2,0 mmol), 3-fenil-1-propilamina (0,142 ml, 1,0 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,222 ml, 2,0 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitclohexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a TA. El procesamiento de 35 la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la

incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. El filtrado obtenido se extrajo con éter. La fase acuosa se mezcló con lejía de sosa 5M (2 ml, 10 mmol) y se diluyó con agua (200 ml).

- 5 El producto precipitó en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 55% (209 mg) y un p.f. de 140-142°C.

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-(3-fenilpropil)-acetamida (Ejemplo 6)

- 10 La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-(3-fenilpropil)acetamida (203 mg, 0,536 mmol) se disolvió bajo ligero calentamiento en etil metil cetona (12 ml) y la solución se mezcló con clorotrimetilsilano (0,101 ml, 0,8 mmol). Después de 2 h se pudo aislar el producto en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 95% (211 mg) y un p.f. de 225-230°C.

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-fenetilacetamida

- 15 A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (296 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (273 mg, 2,0 mmol), 2-feniletilamina (0,125 ml, 1,0 mmol) y N-metilmorfolina (0,222 ml, 2,0 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitclohexilcarbodiimida (417 mg, 2,0
20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se mezcló con lejía de sosa 5M (4 ml,
25 20 mmol), se diluyó con agua (300 ml) y se guardó durante 3 días a 5°C. El producto precipitó en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 62% (223 mg) y un p.f. de 153-155°C.

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-fenetilacetamida (Ejemplo 7)

- 30 La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-fenetilacetamida (225 mg, 0,62 mmol) se disolvió bajo ligero calentamiento en etil metil cetona (12 ml) y la solución se mezcló con clorotrimetilsilano (0,118 ml, 0,93 mmol). Después de 2 h se pudo aislar el producto en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 86% (213 mg).

***N*-bencil-2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acetamida**

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (296 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (273 mg, 2,0 mmol), bencilamina (0,109 ml, 1,0 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,222 ml, 2,0 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitclohexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se mezcló con lejía de sosa 5M (4 ml, 20 mmol), se diluyó con agua (300 ml) y se guardó durante 3 días a 5°C. El producto precipitó en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 65% (227 mg) y un p.f. de 145-148°C.

15 Clorhidrato de *N*-bencil-2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acetamida (Ejemplo 8)

La *N*-bencil-2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acetamida (206 mg, 0,59 mmol) se disolvió en etil metil cetona (12 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,112 ml, 0,88 mmol). Después de 2 h se aisló el clorhidrato (**Ejemplo 8**) en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 220-226°C y un rendimiento de un 99% (225 mg).

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-*N*-(4-fenilbutil)acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (296 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (273 mg, 2,0 mmol), 4-fenilbutilamina (0,158 ml, 1,0 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,222 ml, 2,0 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitclohexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se mezcló con lejía de sosa 5M (4 ml, 20 mmol), se diluyó con agua (300 ml) y se guardó durante 16 h a 5°C. El producto precipitó en forma de un compuesto oleaginoso incoloro con un rendimiento de un 75% (294 mg).

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-(4-fenilbutil)-acetamida (Ejemplo 9)

La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-(4-fenilbutil)acetamida (292 mg, 0,747 mmol) se disolvió en etil metil cetona (5 ml) y se mezcló con
5 clorotrimetilsilano (0,14 ml, 1,12 mmol). Después de 1,5 h se aisló el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 69% (221 mg).

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-(4-fluorofenil)acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (296 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml)
10 se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (273 mg, 2,0 mmol), 4-fluoroanilina (0,095 ml, 1,0 mmol) y N-metilmorfolina (0,222 ml, 2,0 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitohexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 7 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la
15 incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se mezcló con lejía de sosa 5M (4 ml, 20 mmol), se diluyó con agua (300 ml) y se guardó durante 3 días a 5°C. El producto se precipitó en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un
20 82% (287 mg).

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-(4-fluorofenil)-acetamida (Ejemplo 10)

La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-(4-fluorofenil)acetamida (266 mg, 0,755 mmol) se disolvió en etil metil cetona (5 ml) y se mezcló con
25 clorotrimetilsilano (0,139 ml, 1,1 mmol). Después de 2,5 h se aisló el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 52% (152 mg).

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-(4-fluorobencil)acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (296 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml)
30 se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (273 mg, 2,0 mmol), 4-fluorobencilamina (0,114 ml, 1,0 mmol) y N-metilmorfolina (0,222 ml, 2,0 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitohexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea

precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se mezcló con lejía de sosa 5M (4 ml, 20 mmol), se diluyó con agua (300 ml) y se guardó durante 16 h a 5°C. El producto precipitó en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 75% (275 mg) y un p.f. de 149-151°C.

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-(4-fluorobencil)-acetamida (Ejemplo 11)

La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-(4-fluorobencil)acetamida (252 mg, 0,688 mmol) se disolvió bajo ligero calentamiento en etil metil cetona (10 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,126 ml, 1,0 mmol). Después de 2,5 h se aisló el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 214-218°C y un rendimiento de un 71% (196 mg).

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (296 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (273 mg, 2,0 mmol), 2-(4-fluorofenil)etilamina (0,131 ml, 1,0 mmol) y N-metilmorfolina (0,222 ml, 2,0 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitohexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se mezcló con lejía de sosa 5M (4 ml, 20 mmol), se diluyó con agua (300 ml) y se guardó durante 16 h a 5°C. El producto precipitó en forma de un compuesto oleaginoso incoloro con un rendimiento de un 66% (252 mg).

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]acetamida (Ejemplo 12)

La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]acetamida (252 mg, 0,66 mmol) se disolvió en etil metil cetona (5 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,126 ml, 1,1 mmol). Después de 2 h se aisló el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 157-160°C y un rendimiento de un 74% (203 mg).

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-(2-trifluorometilbencil)acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (475 mg, 1,6 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (432 mg, 3,2 mmol), 2-
5 (trifluorometil)bencilamina (0,225 ml, 1,6 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,355 ml, 3,2 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitohexilcarbodiimida (660 mg, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este
10 proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se mezcló con lejía de sosa 5M (4 ml, 20 mmol), se diluyó con agua (300 ml) y se guardó durante 4 días a 5°C. El producto precipitó en forma de un sólido beige con un rendimiento de un 70% (465 mg).

15 Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-(2-trifluorometilbencil)acetamida (Ejemplo 13)

La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-*N*-(2-trifluorometilbencil)-acetamida (432 mg, 1,03 mmol) se disolvió en etil metil cetona (7 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,195 ml, 1,5 mmol). Después de 2 h se aisló el
20 clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 133-136°C y un rendimiento de un 89% (415 mg).

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-(1*H*-indol-3-ilmetil)acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (499 mg, 1,7 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (459 mg, 3,4 mmol), *C*-(1*H*-indol-3-il)metilamina (2,249 mg, 1,7 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,377 ml, 3,4 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitohexilcarbodiimida (708 mg, 3,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la
25 incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se mezcló con lejía de sosa 5M (4 ml, 20 mmol), se diluyó con agua (300 ml) y se guardó durante 16 h a 5°C. De este modo precipitó el producto crudo (253 mg), que se purificó mediante
30 cromatografía en Kieselgel con EE/metanol (4:1) y metanol. Se obtuvo el

producto en forma de un compuesto oleaginoso con un rendimiento de un 18% (120 mg).

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-(1H-indol-3-ilmetil)acetamida (Ejemplo 14)

- 5 La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-(1H-indol-3-ilmetil)acetamida (120 mg, 0,309 mmol) se disolvió en etil metil cetona (5 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,058 ml, 0,46 mmol). Después de 1,5 h se aisló el clorhidrato con un p.f. de 173-185°C y un rendimiento de un 63% (82 mg).

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida

- 10 A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (592 mg, 2,0 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (546 mg, 4,0 mmol), 4-(1H-indol-3-il)butilamina (2,376 mg, 2,0 mmol) y N-metilmorfolina (0,444 ml, 4,0 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitclohexilcarbodiimida (834 mg, 4,0
- 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se mezcló con lejía de sosa 5M (5 ml,
- 20 25 mmol), se diluyó con agua (300 ml) y se guardó durante 16 h a 5°C. El producto precipitó en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 45% (387 mg) y un p.f. de 77-88°C.

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida (Ejemplo 15)

- 25 La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida (184 mg, 0,428 mmol) se disolvió en etil metil cetona (10 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,08 ml, 0,64 mmol). Después de 1,5 h se aisló el clorhidrato 4 en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 185-188°C y un rendimiento de un 74% (147 mg).

- 30 **2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]acetamida**

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (887 mg, 3,0 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se le añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (819 mg, 6,0 mmol), 3-(1H-

indol-3-il)propilamina (522 mg, 3,0 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,666 ml, 6,0 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitclohexilcarbodiimida (1,25 g, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se diluyó con agua (400 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (5 ml, 25 mmol) y se guardó durante 3 días a 5°C. El producto precipitó en forma de un sólido beige con un rendimiento de un 60% (742 mg) y un p.f. de 85-87°C.

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-*N*-[3-(1*H*-indol-3-il)propil]acetamida (Ejemplo 16)

La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-*N*-[3-(1*H*-indol-3-il)propil]-acetamida (742 mg, 1,78 mmol) se disolvió en etil metil cetona (25 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,34 ml, 2,7 mmol). Después de 2 h se aisló el clorhidrato en forma de un sólido beige con un p.f. de 165-173°C y un rendimiento de un 75% (606 mg).

5-(1*H*-indol-3-il)pentanoato de cianometilo

En una mezcla de acetona (25 ml) y dimetilformamida (25 ml) se disolvió ácido 5-(1*H*-indol-3-il)pentanoico (5 g, 23 mmol) y la solución se mezcló sucesivamente con carbonato de cesio (3,75 g, 11,5 mmol), cloroacetoniitrilo (2,16 ml, 34,5 mmol) y yoduro de potasio (20 mg). Después de 6,5 h a 60°C y 16 h a TA, los residuos sólidos se filtraron y se lavaron con acetona (2 x 30 ml) y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en Kieselgel (130 g) con EE/ciclohexano (1:3). Se obtuvo el producto en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 76°C y un rendimiento de un 77% (4,53 g).

Amida de ácido 5-(1*H*-indol-3-il)pentanoico

Una solución de 5-(1*H*-indol-3-il)pentanoato de cianometilo (4,5 g, 17,5 mmol) en tetrahidrofurano (110 ml) se añadió a una solución de amoníaco al 25 por ciento (80 ml) y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante separación de fases y extracción de la fase acuosa con tetrahidrofurano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico (50 ml) y se secaron y concentraron. El residuo se lavó con agua (2 x 10

ml) y éter (2 x 10 ml) y se secó. Quedó un producto en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 68% (2,56 g) y un p.f. de 134-139°C.

5-(1*H*-indol-3-il)pentilamina

Se añadió hidruro de litio-aluminio (0,87 g, 23,0 mmol) a tetrahidrofurano absoluto (70 ml) bajo argón. A la suspensión de LiAlH₄ se añadió, a 60°C, una solución de amida de ácido 5-(1*H*-indol-3-il)pentanoico (2,5 g, 11,5 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (60 ml). Después de 12 h a 60°C, la carga se mezcló con tetrahidrofurano (30 ml) y se hidrolizó bajo enfriamiento con hielo. Los compuestos de aluminio así obtenidos se separaron por filtración y se lavaron con tetrahidrofurano (3 x 10 ml). El filtrado se concentró. Después de añadir agua (30 ml), la amina se extrajo con EE (3 x 40 ml) y los extractos se reunieron y se lavaron con agua (40 ml). Después se secar y concentrar la fase orgánica, se obtuvo el producto en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 95% (2,21 g) y un p.f. de 69-78°C.

15 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-*N*-[5-(1*H*-indol-3-il)pentil]acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (887 mg, 3,0 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (819 mg, 6,0 mmol), 5-(1*H*-indol-3-il)pentilamina (606 mg, 3,0 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,666 ml, 6,0 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitclohexilcarbodiimida (1,25 g, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se diluyó con agua (300 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (7 ml, 35 mmol) y se guardó durante 3 días a 5°C. El producto crudo precipitó en forma de un sólido beige con un rendimiento de un 69% (915 mg). Después de una cromatografía en Kieselgel (50 g) con EE/metanol (1:1) y metanol, se aisló el producto con un rendimiento de un 25% en forma de un sólido incoloro (333 mg) con un p.f. de 68-72°C.

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-*N*-[5-(1*H*-indol-3-il)pentil]acetamida (Ejemplo 17)

La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-*N*-[5-(1*H*-indol-3-il)pentil]-acetamida (81 mg, 0,182 mmol) se disolvió en etil metil cetona (3 ml) y se

mezcló con clorotrimetilsilano (0,035 ml, 0,27 mmol). Después de 1,5 h se aisló el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 174-183°C y un rendimiento de un 71% (62 mg).

6-(1*H*-indol-3-il)hexanoato de cianometilo

5 Se disolvió ácido 6-(1*H*-indol-3-il)hexanoico (6,01 g, 26,0 mmol) en acetona (30 ml) y DMF (30 ml) y la solución se mezcló sucesivamente con carbonato de cesio (4,23 g, 13,0 mmol), cloroacetnitrilo (2,45 ml, 39,0 mmol) y yoduro de potasio (20 mg). Después de 9 h de reacción a 60°C y 60 h a TA, los residuos sólidos se separaron por filtración y se lavaron con acetona (2 x 10 ml)
10 y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en Kieselgel (150 g) con EE/ciclohexano (1:3). Se obtuvo el cianometil éster en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 74-76°C y un rendimiento de un 82% (5,76 g).

Amida de ácido 6-(1*H*-indol-3-il)hexanoico

15 Una solución de 6-(1*H*-indol-3-il)hexanoato de cianometilo (5,72 g, 21,16 mmol) en tetrahidrofurano (160 ml) se añadió a una solución de amoníaco al 25 por ciento (125 ml) y la mezcla se agitó durante 40 h a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante separación de fases y extracción de la fase acuosa con THF (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron
20 con una disolución saturada de NaCl (50 ml). Después de secar y concentrar la fase orgánica, se aisló el producto en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 98% (4,75 g) y un p.f. de 140-142°C.

6-(1*H*-indol-3-il)hexilamina

Se añadió hidruro de litio-aluminio (1,7 g, 40,8 mmol) a tetrahidrofurano
25 absoluto (80 ml) bajo argón. A la suspensión de LiAlH₄ se añadió, a 60 °C, bajo agitación y a lo largo de 40 minutos, una solución de amida de ácido 6-(1*H*-indol-3-il)hexanoico (4,7 g, 20,4 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (100 ml). Después de 13 h de reacción a 60°C bajo argón, la carga se mezcló con tetrahidrofurano (50 ml) y se añadió agua (42 ml) bajo enfriamiento con hielo.
30 Los compuestos de aluminio así obtenidos se separaron por filtración y se lavaron con THF (3 x 30 ml), y el filtrado se concentró. Después de añadir agua (30 ml), la amina se extrajo con EE (3 x 40 ml) y los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua (40 ml) y se secaron y concentraron. Se obtuvo

el producto en forma de un sólido oleaginoso beige con un rendimiento de un 99% (4,36 g).

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-[6-(1*H*-indol-3-il)hexil]acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (810 mg, 2,73 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (737 mg, 5,46 mmol), 6-(1*H*-indol-3-il)hexilamina (590 mg, 2,73 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,606 ml, 5,46 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitclohexilcarbodiimida (1,13 g, 5,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 11 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se diluyó con agua (300 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (7 ml, 35 mmol) y se guardó durante 16 h a 5°C. El producto crudo precipitó en forma de un sólido beige con un rendimiento de un 16% (197 mg). Después de una cromatografía en Kieselgel (20 g) con EE/metanol (4:1) y metanol se aisló el producto con un rendimiento de un 8% en forma de un compuesto oleaginoso (92 mg).

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-[6-(1*H*-indol-3-il)hexil]acetamida (Ejemplo 18)

La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-[6-(1*H*-indol-3-il)hexil]acetamida (78 mg, 0,17 mmol) se disolvió en etil metil cetona (5 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,033 ml, 0,26 mmol). Después de 1 h se añadió éter (10 ml) y 10 minutos después se aisló el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 160-164°C y un rendimiento de un 87% (73 mg).

2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-(3-fenilpropil)acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden)acético (840 mg, 3,2 mmol) en dimetilformamida seca (25 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (864 mg, 6,4 mmol), 3-fenilpropilamina (0,455 ml, 3,2 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,703 ml, 6,4 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se mezcló con dicitclohexilcarbodiimida (1,32 g, 6,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40

ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. El filtrado se diluyó con agua (400 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (5 ml, 25 mmol) y se guardó durante 3 d a 5°C. Se obtuvo el producto en forma de un sólido oleaginoso beige con un rendimiento de un 45% (570 mg).

Clorhidrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-(3-fenilpropil)acetamida (Ejemplo 19)

La 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-(3-fenilpropil)-acetamida (180 mg, 0,45 mmol) se disolvió en etil metil cetona (10 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,087 ml, 0,68 mmol). Después de 1,5 h se aisló el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 290-212°C y un rendimiento de un 65% (126 mg).

2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden)acético (840 mg, 3,2 mmol) en dimetilformamida abs. (25 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (864 mg, 6,4 mmol), triptamina (512 mg, 3,2 mmol) y N-metilmorfolina (0,703 ml, 6,4 mmol). La solución se enfrió a 0°C, se mezcló con diciclohexilcarbodiimida (1,32 g, 6,4 mmol) y se agitó durante 4 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. El filtrado se diluyó con agua (400 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (5 ml, 25 mmol) y se guardó durante 4 d a 5°C. Se obtuvo el producto en forma de un sólido oleaginoso beige con un rendimiento de un 95% (1,27 mg).

Clorhidrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (Ejemplo 20)

La 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-acetamida (871 mg, 2,08 mmol) se disolvió en etil metil cetona (35 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,39 ml, 3,11 mmol). Después de 1,5 h se aisló el clorhidrato en forma de un sólido beige con un p.f. de 217-221°C y un rendimiento de un 85% (810 mg).

2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden)acético (1,98 g, 7,5 mmol) en dimetilformamida abs. (50 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (2,03 g, 15 mmol), DL- α -metiltriptamina (1,3 g, 7,5 mmol) y *N*-metilmorfolina (1,65 ml, 15 mmol). La solución se enfrió a 0°C, se mezcló con dicitlohexilcarbodiimida (3,09 g, 15 mmol) y se agitó durante 6 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se diluyó con agua (300 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (7 ml, 35 mmol) y se guardó durante 16 h a 5°C. El producto crudo precipitó en forma de un sólido amarillo (1,55 g, 55%). Después de una cromatografía en Kieselgel (120 g) con EE/metanol (10:1) se obtuvieron el diastereoisómero apolar con un rendimiento de un 19% (550 mg) y el diastereoisómero polar con un rendimiento de un 9% (250 mg) en forma de sólidos incoloros.

Clorhidrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (Ejemplos 21 y 22)

El diastereoisómero apolar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (150 mg, 0,39 mmol) se disolvió en etil metil cetona (10 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,075 ml, 0,59 mmol). Después de 1,5 h se aisló el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 63% (115 mg) y un p.f. de 188-191°C (**Ejemplo 21**). A una solución del diastereoisómero polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (250 mg, 0,65 mmol) en etil metil cetona (10 ml) se añadió clorotrimetilsilano (0,12 ml, 0,98 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a TA. En este proceso precipitó el clorhidrato (173 mg, 57%) en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 201-203°C (**Ejemplo 22**).

2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexiliden)-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-acetamida

A una solución de ácido (4-dimetilamino-1-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)acético (556 mg, 2,0 mmol) en dimetilformamida abs. (30 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (546 mg, 4,0 mmol), triptamina (320 mg, 2,0 mmol) y

N-metilmorfolina (0,444 ml, 4,0 mmol). La solución se enfrió a 0°C, se mezcló con dicitclohexilcarbodiimida (825 mg, 4,0 mmol) y se agitó durante 7 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se diluyó con agua (400 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (7 ml, 35 mmol) y se guardó durante 16 h a 5°C. El producto crudo precipitó en forma de un sólido beige (313 mg, 37%). Después de una cromatografía en Kieselgel (45 g) con EE/metanol (4:1) se obtuvo el producto en forma de un sólido beige con un rendimiento de un 25% (210 mg).

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexiliden)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]acetamida (Ejemplo 23)

La 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexiliden)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-acetamida (210 mg, 0,52 mmol) se disolvió en etil metil cetona (5 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,19 ml, 1,5 mmol). Después de 1,5 h se aisló el clorhidrato en forma de un sólido beige con un p.f. de 147-150°C y un rendimiento de un 89% (230 mg).

2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexiliden)-*N*-(3-fenilpropil)acetamida

A una solución de ácido (4-dimetilamino-1-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)-acético (556 mg, 2,0 mmol) en dimetilformamida abs. (30 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (546 mg, 4,0 mmol), 3-fenilpropilamina (270 mg, 2,0 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,444 ml, 4,0 mmol). La solución se enfrió a 0°C, se mezcló con dicitclohexilcarbodiimida (825 mg, 4,0 mmol) y se agitó durante 5 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se diluyó con agua (300 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (7 ml, 35 mmol) y se guardó durante 16 h a 5°C. El producto crudo precipitó en forma de un compuesto oleaginoso beige (228 mg, 30%). Después de una cromatografía en Kieselgel (40 g) con EE/metanol (4:1) se obtuvo la amida en forma de un aceite beige con un rendimiento de un 27% (203 mg).

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexiliden)-*N*-(3-fenilpropil)acetamida (Ejemplo 24)

La 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexiliden)-*N*-(3-fenilpropil)acetamida (203 mg, 0,537 mmol) se disolvió en etil metil cetona (5 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,2 ml, 1,6 mmol). Después de 1,5 h se aisló el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 173-176°C y un rendimiento de un
5 86% (190 mg).

2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-acetamida

A una solución de ácido [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-acético (1,55 g, 4,0 mmol) en dimetilformamida seca (15 ml) se añadieron bajo
10 argón 1-hidroxibenzotriazol (1,08 g, 8,0 mmol), triptamina (640 mg, 4,0 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,888 ml, 8,0 mmol). La solución se enfrió a 0°C, se mezcló con diciclohexilcarbodiimida (1,64 g, 8,0 mmol) y se agitó durante 4 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este
15 proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se diluyó con agua (300 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (7 ml, 35 mmol) y se guardó durante 16 h a 5°C. El producto crudo precipitó en forma de un sólido beige (1,3 g). Después de una cromatografía en Kieselgel (60 g) con EE/metanol (6:1) se
20 obtuvo el producto con un rendimiento de un 62% (1,03 g) y un p.f. de 172-176°C.

Clorhidrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]acetamida (Ejemplo 25)

La 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-
25 acetamida (350 mg, 0,82 mmol) se disolvió en etil metil cetona (25 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,164 ml, 1,3 mmol). Después de 1,5 h se aisló el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 89% (336 mg) y un p.f. de 196-200°C.

**2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-
30 metiletil]acetamida**

A una solución de ácido [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-acético (1,4 g, 5,3 mmol) en dimetilformamida seca (50 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (1,43 g, 10,6 mmol), DL- α -metiltriptamina (923,3 mg, 5,3 mmol), *N*-metilmorfolina (1,07 g, 10,6 mmol) y diciclohexilcarbodiimida (2,19

g, 10,6 mmol) y se agitó durante 6 d a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se diluyó con agua (300 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (7 ml, 35 mmol) y se guardó durante 20 h a 5°C. El producto crudo precipitó en forma de un sólido amarillo (1,2 g). El producto consistía en una mezcla de las dos amidas diastereoisoméricas, que se separaron mediante cromatografía en Kieselgel G [100 g; EtOAc/MeOH (10:1)]. Se obtuvieron el diastereoisómero apolar con un rendimiento de 410,6 mg (18%) y un p.f. de 163-166°C y el diastereoisómero polar con un rendimiento de 249,3 mg (11%) en forma de un aceite incoloro.

Clorhidrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (Ejemplos 26 y 27)

El diastereoisómero apolar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclohexiliden]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (150 mg, 0,35 mmol) se disolvió en etil metil cetona (5 ml) y se mezcló con trimetilclorosilano (0,066 ml, 0,52 mmol). Después de 2 h de agitación a TA, se aspiró el clorhidrato y se aisló en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 77% (126,6 mg) y un p.f. de 165-188°C (**Ejemplo 26**). Una solución del diastereoisómero polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-acetamida (249 mg, 0,57 mmol) en etil metil cetona (10 ml) se mezcló con trimetilclorosilano (0,109 ml, 0,86 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a TA. El clorhidrato precipitado se aspiró y se aisló en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 81% (218 mg) y un p.f. de 171-174°C (**Ejemplo 27**).

2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-(3-fenilpropil)acetamida

A una solución de ácido [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-acético (1,5 g, 5,68 mmol) en dimetilformamida seca (35 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (1,53 g, 11,36 mmol), 3-fenilpropilamina (768 mg, 5,68 mmol), N-metilmorfolina (1,15 g, 11,36 mmol) y dicitclohexilcarbodiimida (2,34 g, 11,36 mmol) y se agitó durante 3 d a TA. La urea precipitada se separó y el filtrado se incorporó en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se diluyó con agua (300 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (7 ml, 35 mmol) y se guardó durante 20 h a 5°C. El

producto crudo precipitó en forma de un sólido beige (2,16 g). Después de una cromatografía en Kieselgel G [100 g; EtOAc/MeOH (10:1)] se obtuvo la amida con un rendimiento de un 29% (648,5 mg) y un p.f. de 129-131°C.

Clorhidrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-(3-fenilpropil)acetamida (Ejemplo 28)

La 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-(3-fenilpropil)-acetamida (150 mg, 0,35 mmol) se disolvió bajo ligero calentamiento en etil metil cetona (10 ml) y se mezcló con trimetilclorosilano (0,082 ml, 0,65 mmol). Después de 2 h de agitación a TA, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se agitó brevemente con éter (10 ml) y se aisló el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 98% (184 mg) y un p.f. de 230-233°C.

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida (Ejemplo 29)

A una solución de clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-(2-trifluorometil-bencil)acetamida (Ejemplo 13; 236 mg, 0,52 mmol) en metanol se añadió paladio/carbono (5%, 12 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 4 h bajo una presión de 2 bar a TA. El catalizador se separó mediante Celite y el filtrado se concentró. El producto se aisló en forma de un sólido higroscópico incoloro con un rendimiento de un 58% (138 mg).

Clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)acetato de metilo

A una solución de clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acetato de metilo (1,79 g, 5,77 mmol) en metanol se añadió paladio/carbono (5%, 90 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 5 h bajo una presión de 3 bar a TA. El catalizador se separó mediante Celite y el filtrado se concentró. El producto se aisló en forma de un compuesto oleaginoso incoloro con un rendimiento cuantitativo (1,79 g).

Clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)acético

A una solución de clorhidrato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)acetato de metilo (1,79 g, 5,77 mmol) en etanol (80 ml) se añadió KOH 1,7M (70,5 ml, 120 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en agua. La fase acuosa se extrajo con éter y se mezcló con ácido clorhídrico 5,5M (23,6 ml, 130 mmol). Después de

concentrar la fase acuosa, el residuo se extrajo con etanol, el cloruro de potasio residual se separó y el filtrado se concentró. De este modo se obtuvo el producto con un rendimiento de un 95% (1,62 g) en forma de un compuesto oleaginoso incoloro.

5 **2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]acetamida**

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-acético (298 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida seca se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (273 mg, 2,0 mmol), clorhidrato de triptamina (196 mg, 1,0 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,333 ml, 3,0 mmol). La solución clara se enfrió en
10 baño helado y se mezcló con dicitclohexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a TA y se procesó mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). Se diluyó con agua, se mezcló con lejía de sosa 5M (4 ml, 20
15 mmol) y se guardó durante 16 h a 5°C. Precipitó un producto crudo en forma de una sustancia beige (400 mg). Después de purificación cromatográfica en Kieselgel con metanol, se obtuvo el producto en forma de un sólido beige con un rendimiento de un 35% (144 mg) y un p.f. de 194-197°C.

20 **Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-acetamida (Ejemplo 30)**

La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]acetamida (141 mg, 0,35 mmol) se calentó ligeramente en etil metil cetona y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,066 ml, 0,52 mmol). Después de 1,5 h se pudo aspirar un
25 producto higroscópico beige. El filtrado se redujo a un volumen de 5 ml y se mezcló con éter. El clorhidrato precipitó en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 47% (72 mg). P.f.: 135-140°C.

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-acético (298 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida seca se añadieron bajo argón
30 1-hidroxibenzotriazol (273 mg, 2,0 mmol), 3-fenilpropilamina (0,142 ml, 1,0 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,222 ml, 2,0 mmol). La solución clara se mezcló a 0°C con dicitclohexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a TA, la urea precipitada se aspiró y el filtrado se incorporó en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución

saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase acuosa se mezcló con lejía de sosa 5M (12 ml, 60 mmol), se diluyó con agua (300 ml) y se guardó durante 3 días a 5°C. En este proceso precipitó el producto en forma de un compuesto incoloro, que se pudo obtener con un rendimiento de un 58% (220 mg) mediante filtración,
5 recogida del residuo en etanol y concentración.

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(3-fenilpropil)-acetamida (Ejemplo 31)

La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida (209 mg, 0,55 mmol) se disolvió en etil metil cetona (5 ml) y se mezcló con
10 clorotrimetilsilano (0,104 ml, 1,0 mmol). Después de 1,5 h se aisló el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 212-215°C y un rendimiento de un 68% (153 mg).

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-fenetilacetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-
15 acético (298 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida seca se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (273 mg, 2,0 mmol), 2-feniletilamina (0,125 ml, 1,0 mmol) y N-metilmorfolina (0,222 ml, 2,0 mmol). La mezcla se combinó a 0°C con dicitclohexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol) y se agitó durante 5 días a TA. La urea precipitada se aspiró y el filtrado se incorporó en una mezcla de una
20 disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea en la mezcla con el producto (349 mg) y se separó. El filtrado obtenido se diluyó con agua (300 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (8 ml, 40 mmol) y se guardó durante 16 horas a 5°C. En este proceso precipitó más producto en forma de un sólido incoloro (172 mg).
25 Después de purificación cromatográfica de la fracción contaminada con dicitclohexilurea en Kieselgel con metanol se obtuvo más producto (49 mg). El producto se aisló en total con un rendimiento de un 61% (221 mg) y un p.f. de 182-186°C.

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-fenetilacetamida
30 **(Ejemplo 32)**

La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-fenetilacetamida (220 mg, 0,6 mmol) se disolvió bajo ligero calentamiento en etil metil cetona y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,113 ml, 0,9 mmol). Después de 1,5 h se aisló un sólido higroscópico incoloro con un rendimiento de un 80% (191 mg).

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(4-fenilbutil)acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-acético (298 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida seca se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (273 mg, 2,0 mmol), 4-fenilbutilamina (0,158 ml, 1,0 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,222 ml, 2,0 mmol). La mezcla se combinó a 0°C con diciclohexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol) y se agitó durante 5 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). El filtrado se diluyó con agua (300 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (8 ml, 40 mmol) y se guardó durante 16 horas a 5°C. En este proceso precipitó el producto crudo en forma de una sustancia beige, que se separó por filtración (222 mg). El producto se recogió en etil metil cetona (7 ml) y se separó de un residuo insoluble mediante filtración. El filtrado se concentró y se obtuvo el producto limpio con un rendimiento de 194 mg (49%).

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(4-fenilbutil)acetamida (Ejemplo 33)

La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(4-fenilbutil)acetamida (194 mg, 0,49 mmol) se disolvió en etil metil cetona y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,093 ml, 0,74 mmol). Después de 1,5 h se aspiró el producto en forma de un sólido higroscópico incoloro con un rendimiento de un 30% (63 mg).

(2S)-2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)acetilamino]-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de metilo

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-acético (596 mg, 2,0 mmol) en dimetilformamida seca se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (546 mg, 4,0 mmol), clorhidrato de metil éster de L-triptófano (509 ml, 2,0 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,666 ml, 6,0 mmol). La mezcla se combinó a 0°C con diciclohexilcarbodiimida (834 mg, 4,0 mmol) y se agitó durante 4 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación del sólido precipitado (1,1 g), que consistía en una mezcla de diciclohexilurea y el clorhidrato de la amida. El filtrado se añadió a una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). El filtrado de la mezcla se extrajo por agitación con diclorometano (3 x 50 ml) y la fase orgánica se concentró después del secado. De este modo se obtuvo un producto crudo oleaginoso (660 mg), a partir del

cual se pudo obtener el producto (188 mg) después de purificación cromatográfica en Kieselgel con EE/metanol (4:1). La mezcla de sustancias precipitada al comienzo del procesamiento se recogió en diclorometano y una disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró (517 mg) y se separó por cromatografía con EE/metanol (4:1), con lo que se pudo aislar otra fracción de la amida (357 mg). El rendimiento total del producto fue de un 59% (545 mg).

Clorhidrato de (2S)-2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo (Ejemplo 34)

10 El (2S)-2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)-propanoato de metilo (271 mg, 0,587 mmol) se disolvió en etil metil cetona y se añadió clorotrimetilsilano (0,111 ml, 0,88 mmol). Después de 1 h, la mezcla se combinó con éter (30 ml) y se agitó durante otros 10 minutos. El clorhidrato se filtró y se obtuvo en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 96%
15 (278 mg) y un p.f. de 239-241°C.

Sal potásica de metil éster de ácido (2S)-2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)propanoico (Ejemplo 35)

El (2S)-2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)-propanoato de metilo (249 mg, 0,54 mmol) se disolvió en etanol y se mezcló con
20 KOH 1,7M (6,3 ml, 10,8 mmol). Después de un tiempo de reacción de 16 h a TA, se llevó a cabo el procesamiento de la carga mediante concentración, adición de EE y 2 h de agitación a TA. La sal potásica precipitó en forma de un sólido incoloro y se aisló con un rendimiento de un 80% (207 mg) y un p.f. de 184-186°C.

25 **2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(1H-indol-3-ilmetil)acetamida**

A una solución de clorhidrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-acético (596 mg, 2,0 mmol) en dimetilformamida seca se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (546 mg, 4,0 mmol), C-(1H-indol-3-il)metilamina (292 mg, 2,0 mmol) y N-metilmorfolina (0,444 ml, 4,0 mmol). La mezcla se combinó a 0°C
30 con dicitohexilcarbodiimida (834 mg, 4,0 mmol) y se agitó durante 7 días a TA. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación del sólido precipitado y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó una mezcla de urea y producto (482 mg), que se separó. El

filtrado obtenido se diluyó con agua (300 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (4 ml, 20 mmol) y se guardó durante 16 horas a 5°C. En este proceso precipitó un producto crudo en forma de una sustancia beige (234 mg), que se separó por filtración. Después de purificación cromatográfica de las dos fracciones de producto en Kieselgel con EE/metanol (4:1) y metanol, se aisló el producto en forma de un sólido beige con un rendimiento de un 30% (230 mg).

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(1H-indol-3-ilmetil)-acetamida (Ejemplo 36)

La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(1H-indol-3-ilmetil)acetamida (213 mg, 0,54 mmol) se disolvió bajo ligero calentamiento en etil metil cetona y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,103 ml, 0,82 mmol). Después de 1,5 h se obtuvo el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 93% (214 mg) y un p.f. de 233-235°C.

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida

A una solución de (\pm)-2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida (196 mg, 0,456 mmol) en metanol se añadió paladio/carbono (5%, 10 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 21 h bajo una presión de 2 bar y a TA. El catalizador se separó mediante Celite y el filtrado se concentró. En este proceso se aisló un sólido incoloro (186 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía en Kieselgel con metanol. La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida se aisló con un rendimiento de un 30% (58 mg) en forma de un producto incoloro con un p.f. de 186°C.

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]-acetamida (Ejemplo 37)

La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida (58 mg, 0,142 mmol) se disolvió bajo ligero calentamiento en etil metil cetona y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,027 ml, 0,213 mmol). Después de 1,5 h se obtuvo el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 65% (43 mg) y un p.f. de 165-174°C.

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]acetamida

A una solución de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]acetamida (base del Ejemplo 16; 305 mg, 0,734 mmol) en metanol

abs. (30 ml) se añadió paladio/carbono (5%, 20 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 6 h bajo una presión de 3 bar a TA. El catalizador se separó mediante Celite y el filtrado se concentró. Después de separación cromatográfica del residuo (289 mg) en Kieselgel (20 g) con EE/metanol (2:1),
5 se aisló el producto en forma de un aceite beige con un rendimiento de un 29% (95 mg).

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]acetamida (Ejemplo 38)

La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]acetamida
10 (68 mg, 0,162 mmol) se disolvió en etil metil cetona (5 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,033 ml, 0,245 mmol). Después de 3 h se aisló el producto en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 65% (54 mg) y un p.f. de 162-170°C.

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[5-(1H-indol-3-il)pentil]acetamida

15 A una solución de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexilideno)-N-[5-(1H-indol-3-il)pentil]acetamida (base del Ejemplo 17; 246 mg, 0,55 mmol) en metanol abs. (30 ml) se añadió paladio/carbono (5%, 15 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 6 h bajo una presión de 2 bar a TA. El catalizador se separó mediante Celite y el filtrado se concentró. Después de separación
20 cromatográfica del residuo (234 mg) en Kieselgel (30 g) con EE/metanol (1:1), se aisló el producto en forma de un aceite beige con un rendimiento de un 46% (112 mg).

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[5-(1H-indol-3-il)pentil]acetamida (Ejemplo 39)

25 La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[5-(1H-indol-3-il)pentil]acetamida (112 mg, 0,25 mmol) se disolvió en etil metil cetona (5 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,048 ml, 0,38 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se combinó con éter (15 ml). Se obtuvo el producto en forma de un sólido rosa con un rendimiento de un 90% (108 mg).

30 **2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[6-(1H-indol-3-il)hexil]acetamida**

A una solución de clorhidrato de ácido 4-dimetilamino-4-fenilciclohexil-acético (595 mg, 2,0 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (540 mg, 4,0 mmol), 6-(1H-indol-3-il)hexilamina (432

mg, 2,0 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,444 ml, 4,0 mmol). La solución clara se enfrió en baño helado, se mezcló con dicitohexilcarbodiimida (825 mg, 4,0 mmol) y se agitó durante 5 d a TA, con lo que precipitó dicitohexilurea. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. Después de 10 minutos, en el filtrado precipitó el producto crudo, que se separó por filtración. La fase acuosa se diluyó con agua (300 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (7 ml, 35 mmol) y se guardó durante 3 días a 5°C. En este proceso precipitó más producto en forma de un sólido beige con un rendimiento de un 9% (82 mg) y un p.f. de 152-156°C. El producto crudo se purificó por cromatografía en Kieselgel (40 g) con EE/metanol (4:1) y (1:1). De este modo se aisló el producto con un rendimiento de un 58% en forma de un compuesto beige (534 mg).

15 **Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-*N*-[6-(1*H*-indol-3-il)hexil]-acetamida (Ejemplo 40)**

La 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-*N*-[6-(1*H*-indol-3-il)hexil]acetamida (516 mg, 1,12 mmol) se disolvió en una mezcla de etil metil cetona (25 ml) y etanol (5 ml) y se combinó con ácido clorhídrico isopropanólico 5M (0,44 ml, 2,2 mmol). Tres horas después, la mezcla de reacción se concentró, se combinó con éter (15 ml) y se concentró de nuevo. El residuo se digirió con éter (30 ml). Después de filtración, se obtuvo el producto en forma de un sólido beige con un rendimiento de un 62% (342 mg).

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida

25 A una solución de clorhidrato de ácido 4-dimetilamino-4-fenilciclohexil-acético (744 mg, 2,5 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (675 mg, 5,0 mmol), α -metiltriptamina (435 mg, 2,5 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,555 ml, 5,0 mmol). La solución clara se enfrió en baño helado, se mezcló con dicitohexilcarbodiimida (1,03 g, 5,0 mmol) y se agitó durante 5 d a TA, con lo que precipitó dicitohexilurea. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se diluyó con agua (300 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (7 ml, 35 mmol) y se guardó durante 16 h a 5°C. En

este proceso precipitó el producto como una mezcla con dicitclohexilurea en forma de un sólido beige con un rendimiento de un 93% (968 mg).

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (Ejemplo 41)

5 Una mezcla de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida con dicitclohexilurea (939 mg) se combinó con etil metil cetona (55 ml) y se calentó a 40°C, y después se filtró la mezcla. De este modo quedó la acetamida en forma de un sólido incoloro (327 mg, 0,78 mmol) con un p.f. de 198-200°C. Éste se disolvió en etanol (20 ml) y se mezcló con ácido
10 clorhídrico 5M propanólico (0,22 ml, 1,11 mmol). Dos horas después, la mezcla de reacción se concentró a 2 ml, se combinó con éter (50 ml) y se agitó durante 1 h a TA. El producto se aisló en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 150-155°C y un rendimiento de un 33% (338 mg).

2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida

15 A una solución de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexilidén]-N-(3-fenilpropil)acetamida (base del Ejemplo 19; 390 mg, 0,99 mmol) en metanol abs. (25 ml) se añadió paladio/carbono (5%, 24 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 17 h bajo una presión de 2 bar a TA. El catalizador se separó mediante Celite y el filtrado se concentró. Después de separación
20 cromatográfica del residuo (402 mg) en Kieselgel (80 g) con EE/metanol (2:1), se aislaron el diastereoisómero apolar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida en forma de un aceite beige con un rendimiento de un 24% (78 mg) y el diastereoisómero polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida con un
25 rendimiento de un 76% (297 mg) en forma de un sólido oleaginoso incoloro.

Clorhidrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida (Ejemplos 42 y 43)

El diastereoisómero apolar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida (78 mg, 0,2 mmol) se disolvió en
30 etil metil cetona (10 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,038 ml, 0,3 mmol). Después de 1,5 h se añadió éter (15 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se obtuvo el producto (Ejemplo 42) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 71% (62 mg) y un p.f. de 109-111°C. El diastereoisómero polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida

(295 mg, 0,74 mmol) se disolvió en una mezcla de etil metil cetona (10 ml) y etanol (10 ml), se mezcló con ácido clorhídrico propanólico 5M (0,22 ml, 1,1 mmol) y se agitó durante 1,5 h a TA. Después de añadir éter (50 ml), la mezcla se agitó durante 2 h y el clorhidrato precipitado se separó. Se obtuvo el producto con un rendimiento de un 67% (213 mg) (Ejemplo 43).

2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-acetamida

A una solución de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (base del Ejemplo 20; 442 mg, 1,05 mmol) en metanol abs. (80 ml) se añadió paladio/carbono (5%, 40 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 17 h bajo una presión de 2 bar a TA. El catalizador se separó mediante Celite y el filtrado se concentró. Después de separación cromatográfica del residuo en Kieselgel (80 g) con EE/metanol (2:1), se aislaron el diastereoisómero apolar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida como una mezcla con un segundo producto no identificable en forma de un aceite incoloro (90 mg) y el diastereoisómero polar puro de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida con un rendimiento de un 50% (224 mg) en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 210-213°C.

20 Clorhidrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (Ejemplo 44)

El diastereoisómero polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (224 mg, 0,74 mmol) se disolvió en una mezcla de etil metil cetona (15 ml) y etanol (15 ml), se combinó con ácido clorhídrico isopropanólico 5M (0,16 ml, 0,795 mmol) y se agitó durante 2,5 h a TA. El producto se aspiró y se obtuvo con un rendimiento de un 75% (181 mg) y un p.f. de 252-255°C.

2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]-acetamida

A una solución de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (370 mg, 0,97 mmol) en metanol abs. (40 ml) se añadió paladio/carbono (5%, 40 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 23 h bajo una presión de 3 bar a TA. El catalizador se separó mediante Celite y el filtrado se concentró. Después de separación cromatográfica del

residuo (339 mg) en Kieselgel (50 g) con EE/metanol (2:1), se aislaron el diastereoisómero apolar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de un 11% (45 mg) y el diastereoisómero polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida con un rendimiento de un 57% (240 mg) en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 220-222°C.

Clorhidrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (Ejemplos 45 y 46)

10 El diastereoisómero apolar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)-ciclohexil]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (44 mg, 0,1 mmol) se disolvió en etil metil cetona (5 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,019 ml, 0,15 mmol). Después de 1,5 h se añadió éter (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se obtuvo el producto en forma de un compuesto oleaginoso incoloro con un rendimiento de un 38% (18 mg) (**Ejemplo 45**). El diastereoisómero polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (223 mg, 0,5 mmol) se disolvió en etanol (20 ml), se mezcló con ácido clorhídrico isopropanólico 5M (0,154 ml, 0,75 mmol) y se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y se agitó durante 16 h con éter (10 ml). El clorhidrato incoloro precipitado se separó y se obtuvo con un rendimiento de un 88% (207 mg) con un p.f. de 188-191°C (**Ejemplo 46**).

2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]acetamida

A una solución del diastereoisómero apolar de ácido (4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)acético (598 mg, 2,0 mmol) en dimetilformamida abs. (20 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (546 mg, 4,0 mmol), triptamina (320 mg, 2,0 mmol) y N-metilmorfolina (0,444 ml, 4,0 mmol). La solución se enfrió en baño helado, se mezcló con dicitclohexilcarbodiimida (825 mg, 4,0 mmol) y se agitó durante 6 d a TA, con lo que precipitó dicitclohexilurea. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se diluyó con agua (300 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (7 ml, 35 mmol) y se guardó durante 16 h a 5°C. En este proceso precipitó el producto crudo en forma de un compuesto oleaginoso beige (303 mg, 37%). Después de purificación

cromatográfica en Kieselgel (45 g) con EE/metanol (2:1) se obtuvo el producto con un rendimiento de un 17% (141 mg) en forma de un aceite beige. A una solución del diastereoisómero polar de ácido (4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)acético (476 mg, 1,6 mmol) en dimetilformamida abs. (20 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (432 mg, 3,2 mmol), triptamina (256 mg, 1,6 mmol) y N-metilmorfolina (0,352 ml, 3,2 mmol). La solución se enfrió en baño helado, se mezcló con dicitlohexilcarbodiimida (660 mg, 3,2 mmol) y se agitó durante 13 d a TA, con lo que precipitó dicitlohexilurea. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se diluyó con agua (300 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (7 ml, 35 mmol) y se guardó durante 16 h a 5°C. En este proceso precipitó el producto crudo en forma de un compuesto oleaginoso beige (319 mg, 49%). Después de purificación cromatográfica en Kieselgel (45 g) con metanol y metanol/amoniaco acuoso al 30 por ciento (100:1), se obtuvo el producto con un rendimiento de un 12% (80 mg) en forma de un aceite beige.

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (Ejemplos 47 y 48)

El diastereoisómero apolar de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (141 mg, 0,348 mmol) se disolvió en etil metil cetona (6 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,126 ml, 1,0 mmol). Después de 1 h de reacción, se obtuvo el clorhidrato en forma de un sólido beige con un rendimiento de un 84% (130 mg) y un p.f. de 150-153°C (**Ejemplo 47**). El diastereoisómero polar de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (80 mg, 0,20 mmol) se disolvió en etil metil cetona (5 ml), se mezcló con trimetilclorosilano (0,038 ml, 0,3 mmol) y se agitó durante 1,5 h a TA. El clorhidrato precipitado se obtuvo con un rendimiento de un 95% (84 mg) (**Ejemplo 48**).

2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida

A una solución del diastereoisómero apolar de ácido (4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)acético (760 mg, 2,55 mmol) en dimetilformamida abs. (30 ml) se añadieron bajo argón 1-hidroxibenzotriazol (689 mg, 5,1 mmol), 3-fenilpropilamina (345 mg, 2,55 mmol) y N-metilmorfolina (0,560 ml, 5,1 mmol). La solución se enfrió en baño helado, se mezcló con dicitlohexilcarbodiimida

(1,05 g, 5,1 mmol) y se agitó durante 5 d a TA, con lo que precipitó dicitclohexilurea. El procesamiento de la carga se llevó a cabo mediante la separación de la urea precipitada y la incorporación del filtrado en una mezcla de una disolución saturada de NaCl (40 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml). En este proceso precipitó más urea, que se separó. La fase acuosa se diluyó con agua (300 ml), se mezcló con lejía de sosa 5M (7 ml, 35 mmol) y se guardó durante 16 h a 5°C. En este proceso precipitó el producto crudo en forma de un compuesto oleaginoso beige (890 mg, 92%). Después de purificación cromatográfica en Kieselgel (50 g) con EE/metanol (10:1), se obtuvo el diastereoisómero apolar de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida con un rendimiento de un 42% (403 mg) en forma de un aceite incoloro.

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)-N-(3-fenilpropil)-acetamida (Ejemplo 49)

El diastereoisómero apolar de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida (400 mg, 1,05 mmol) se disolvió en etil metil cetona (10 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,2 ml, 1,58 mmol). Después de 2 h de reacción, se obtuvo el clorhidrato en forma de un sólido beige con un rendimiento de un 94% (411 mg) y un p.f. de 218-220°C.

2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-acetamida

A una solución de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (base del Ejemplo 25; 660 mg, 1,55 mmol) en metanol abs. (100 ml) se añadió paladio/carbono (5%, 120 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 20 h bajo una presión de 3 bar a TA. El catalizador se separó mediante Celite y el filtrado se concentró. Después de separación cromatográfica del residuo (45 mg) con EE/metanol (5:1) y metanol, se aislaron el diastereoisómero apolar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclohexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida con un rendimiento de un 13% (86 mg) y el diastereoisómero polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida con un rendimiento de un 59% (391 mg). Las dos amidas eran aceites incoloros y diastereoisoméricamente puros.

Clorhidrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (Ejemplos 50 y 51)

El diastereoisómero apolar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclohexil]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]acetamida (86 mg, 0,204 mmol) se disolvió en etil metil cetona (5 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,038 ml, 0,3 mmol). Una hora después, la mezcla de reacción se combinó con éter (30 ml) y se agitó durante 30 minutos a TA. El clorhidrato se aisló en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 94% (87 mg) y un p.f. de 135-140°C (**Ejemplo 50**). A una solución del diastereoisómero polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclohexil]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]acetamida (372 mg, 0,776 mmol) en etil metil cetona (30 ml) se añadió clorotrimetilsilano (0,164 ml, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a 10 ml, se combinó con éter (60 ml) y se agitó durante 20 minutos a TA. Se obtuvo el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 87% (348 mg) (**Ejemplo 51**).

2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]-acetamida

A una solución de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexilideno]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)metiletil]acetamida (417 mg, 0,96 mmol) en metanol abs. (40 ml) se añadió paladio/carbono (5%, 40 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 15 h bajo una presión de 3 bar a TA. El catalizador se separó mediante Celite y el filtrado se concentró. Después de separación cromatográfica del residuo en Kieselgel G [50 g; EE/MeOH (10:1)-(5:1)], se aislaron el diastereoisómero apolar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida con un rendimiento de un 4% (15 mg) y el diastereoisómero polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida con un rendimiento de un 41% (170,2 mg). Los dos productos eran aceites incoloros y diastereoisoméricamente puros.

Clorhidrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (**Ejemplo 52**)

El diastereoisómero polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (139 mg, 0,32 mmol) se disolvió bajo ligero calentamiento en etanol (10 ml), se mezcló con ácido clorhídrico isopropanólico 5M (0,096 ml, 0,48 mmol) y se agitó durante 2 h a TA. La solución clara se concentró a aproximadamente 1 ml y se agitó con éter (10 ml). El sólido formado se aspiró. De este modo se obtuvo el diastereoisómero polar de clorhidrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-

1-metiletil]acetamida en forma de un sólido rosa con un rendimiento de 93,5 mg (62%).

2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida

A una solución de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexilideno]-N-(3-fenilpropil)acetamida (440 mg, 1,1 mmol) en metanol abs. (40 ml) se añadió paladio/carbono (5%, 22 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 16 h bajo una presión de 3 bar a TA. El catalizador se separó mediante Celite y el filtrado se concentró. Después de separación cromatográfica del residuo en Kieselgel G [(80 g); EE/MeOH (2:1)], se aislaron el diastereoisómero apolar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida con un rendimiento de un 15% (64,3 mg) en forma de un aceite incoloro y el diastereoisómero polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida con un rendimiento de un 72% (314 mg) en forma de un sólido incoloro con un p.f. de 119-122°C.

15 Clorhidrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida (Ejemplos 53 y 54)

El diastereoisómero apolar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclohexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida (64,3 mg, 0,16 mmol) se disolvió en etil metil cetona (10 ml) y se mezcló con clorotrimetilsilano (0,03 ml, 0,24 mmol). Dos horas después, la mezcla de reacción se combinó con éter (10 ml) y se agitó durante 30 minutos a TA. El clorhidrato se aisló en forma de un sólido higroscópico incoloro con un rendimiento de un 78% (54 mg) (**Ejemplo 53**). A una solución del diastereoisómero polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclohexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida (274 mg, 0,69 mmol) en etil metil cetona (20 ml) se le añadió clorotrimetilsilano (0,132 ml, 1,04 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se combinó con éter (20 ml) y se agitó durante 1 h a TA. Se obtuvo el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 82% (245,5 mg) y un p.f. de 205-207°C (**Ejemplo 54**).

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-fenil-acetamida

30 A una solución de anilina (0,53 g; 5,7 mmol) en 10 ml de THF se añadió gota a gota, a 0°C, n-butil-litio (solución 1,6M en hexano; 7,1 ml; 11,4 mmol). Se dejó que la temperatura aumentara hasta TA y la mezcla se agitó durante 1 h. A una temperatura de -78°C se añadió gota a gota una solución de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)acetato de etilo (1,5 g; 5,2 mmol) en 15 ml de THF.

Después se agitó durante 1 h y se dejó que la temperatura aumentara hasta TA. La carga se hidrolizó con disolución de cloruro de amonio y se extrajo con DCM. Después de concentrado, el producto crudo se cromatografió en Kieselgel (eluyente: éter). Se obtuvieron 308 mg (18%) del diastereoisómero apolar y 620 mg (36%) del diastereoisómero polar.

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-fenil-acetamida (Ejemplos 55 y 56)

Una solución del diastereoisómero apolar de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-fenil-acetamida (300 mg, 0,9 mmol) en etil metil cetona (2 ml) se mezcló con clorotrimetilsilano (0,124 ml) y agua (9 µl). Después de 18 h se aisló el clorhidrato en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de un 64% (210 mg) (**Ejemplo 55**). Con el diastereoisómero polar (600 mg; 1,8 mmol) se procedió de forma análoga. Dado que no se produjo ningún precipitado, el producto se oleaginó con hexano. Se obtuvieron 670 mg (1,797 mmol; 99%) del producto (**Ejemplo 56**).

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(4-fluorofenil)acetamida

A una solución de 4-fluoroanilina (1,06 g; 9,5 mmol) en 10 ml de THF se añadió gota a gota, a 0°C, n-butil-litio (solución 1,6M en hexano; 11,9 ml; 19 mmol). Se dejó que la temperatura aumentara hasta TA y la mezcla se agitó durante 1 h. A una temperatura de -78°C se añadió gota a gota una solución de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)acetato de etilo (2,5 g; 8,6 mmol) en 15 ml de THF. Después se agitó durante 1 h y se dejó que la temperatura aumentara hasta TA. La carga se hidrolizó con una disolución de cloruro de amonio y se extrajo con DCM. Después de concentrado, el producto crudo se recogió en éter. En este proceso quedó un sólido (diastereoisómero apolar; 1,37 g; 45%); el sobrenadante se cromatografió en Kieselgel (eluyente: éter). Se obtuvieron 315 mg (10%) del diastereoisómero polar.

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(4-fluorofenil)-acetamida (Ejemplos 57 y 58)

Una solución del diastereoisómero apolar de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(4-fluorofenil)acetamida (300 mg, 0,8 mmol) en etil metil cetona (2 ml) y un poco de metanol se mezcló con clorotrimetilsilano (0,118 ml) y agua (8 µl). Después de concentrar la mezcla, se aisló el clorhidrato con un rendimiento de 397 mg (cuantitativo) (**Ejemplo 57**). Una solución del

diastereoisómero polar de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(4-fluorofenil)-acetamida (310 mg, 0,9 mmol) en etil metil cetona (2 ml) se mezcló con clorotrimetilsilano (0,122 ml) y agua (9 µl). Después de 18 h se aisló el clorhidrato en forma de un sólido con un rendimiento de un 64% (220 mg; 0,6 mmol) (**Ejemplo 58**).

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-*p*-tolilacetamida

A una solución de *p*-tolilamina (1,02 g; 9,5 mmol) en 10 ml de THF se añadió gota a gota, a 0°C, *n*-butil-litio (solución 1,6M en hexano; 11,9 ml; 19 mmol). Se dejó que la temperatura aumentara hasta TA y la mezcla se agitó durante 1 h. A una temperatura de -78°C se añadió gota a gota una solución de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)acetato de etilo (2,5 g; 8,6 mmol) en 15 ml de THF. Después se agitó durante 1 h y se dejó que la temperatura aumentara hasta TA. La carga se hidrolizó con una disolución de cloruro de amonio y se extrajo con DCM. Después de concentrado, el producto crudo se recogió en éter. En este proceso quedó un sólido (diastereoisómero apolar; 1,518 g; 50%); el sobrenadante se cromatografió en Kieselgel (eluyente: éter, después éter/metanol 4:1). Se obtuvieron 142 mg (4,7%) del diastereoisómero apolar y 1,20 g (40%) del diastereoisómero polar.

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-*p*-tolilacetamida (Ejemplos 59 y 60)

Una solución del diastereoisómero apolar de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-*p*-tolilacetamida (142 mg, 0,4 mmol) en etil metil cetona (1 ml) se mezcló con clorotrimetilsilano (0,056 ml) y agua (4 µl). Después de poco tiempo, precipitó un sólido incoloro que se aisló con un rendimiento de 100 mg (63%) (**Ejemplo 59**). Una solución del diastereoisómero polar de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-*p*-tolilacetamida (1,2 g, 3,4 mmol) en etil metil cetona (10 ml) se mezcló con clorotrimetilsilano (0,477 ml) y agua (34 µl). El clorhidrato se oleaginó con hexano y se aisló con un rendimiento de un 78% (1,04 g; 2,7 mmol) (**Ejemplo 60**).

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(4-metoxifenil)acetamida

A una solución de 4-metoxi-fenilamina (430 mg; 3,5 mmol) en 5 ml de THF se añadió gota a gota, a 0°C, *n*-butil-litio (solución 1,6M en hexano; 4,3 ml; 7,0 mmol). Se dejó que la temperatura aumentara hasta TA y la mezcla se agitó durante 1 h. A una temperatura de -78°C se añadió gota a gota una solución de

trans-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)acetato de etilo (0,92 g; 3,2 mmol) en 5 ml de THF. Después se agitó durante 1 h y se dejó que la temperatura aumentara hasta TA. La carga se hidrolizó con una disolución de cloruro de amonio y se extrajo con DCM. Después de concentrado, el producto se cromatografió en
5 Kieselgel (eluyente: éter, después éter/metanol 4:1). Se obtuvieron 255 mg (22%) del diastereoisómero apolar.

Clorhidrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(4-metoxifenil)-acetamida (Ejemplo 61)

Una solución del diastereoisómero apolar de 2-(4-dimetilamino-4-
10 fenilciclohexil)-N-(4-metoxifenil)acetamida (255 mg, 0,7 mmol) en etil metil cetona (2 ml) se mezcló con clorotrimetilsilano (0,097 ml) y agua (7 µl). El clorhidrato se oleaginó con hexano y se aisló con un rendimiento cuantitativo.

Análisis de la eficacia de los compuestos según la invención

15 Medida de la unión a ORL1

Los derivados de ciclohexano de fórmula general I se analizaron en un ensayo de unión al receptor con ³H-nociceptina/orfanina FQ en membranas de células CHO-ORL1 recombinantes. Este sistema de ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método presentado por Ardati y col. (Mol. Pharmacol., 51, 1997,
20 pp. 816-824). La concentración de ³H-nociceptina/orfanina FQ en estos ensayos era de 0,5 nM. Los ensayos de unión se llevaron a cabo en cada caso con 20 µg de proteína de membrana por cada 200 µl de carga en Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM y EDTA 1 mM. La unión al receptor ORL1 se determinó utilizando en cada caso 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg),
25 mediante una hora de incubación de la carga a TA y medición subsiguiente en un contador de escintilación Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la Tabla 1 en forma de valor K_i nanomolar o en % de inhibición con c = 1 µM.

Medida de la unión a µ

La afinidad de receptor por el receptor µ-opiáceo humano se determinó
30 en una carga homogénea en placas de microtitulación. Para ello, unas series de diluciones del derivado de ácido ciclohexilacético sustituido a ensayar en cada caso se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente con una preparación de membrana receptora (15-40 µg proteína por 250 µl de carga de

incubación) de células CHO-K1, que expresan el receptor μ -opiáceo humano (preparación de membrana receptora RB-HOM de la firma NEN, Zaventem, Bélgica), en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [3 H]-naloxona (NET719, firma NEN, Zaventem, Bélgica) y 1 mg de perlas WGA-SPA (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la firma Amesham/Pharmacia, Freiburg, Alemania), en un volumen total de 250 μ l. Como tampón de incubación se utilizaron 50 mmol/l de Tris-HCl complementados con un 0,05% en peso de azida sódica y un 0,06% en peso de seroalbúmina bovina. Para determinar la unión no específica se añadieron además 25 μ mol/l de naloxona. Después de transcurrir noventa minutos de incubación, las placas de microtitulación se centrifugaron durante 20 minutos a 1.000 g y la radiactividad se midió en un β -counter (Microbeta-Trilux, firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión al receptor μ -opiáceo humano con una concentración de las sustancias de prueba de 1 μ mol/l, y se indicó como la inhibición porcentual (% de inhibición) de la unión específica. Partiendo del desplazamiento porcentual, mediante diferentes concentraciones de los compuestos a ensayar de fórmula general I se calcularon parte de las concentraciones de inhibición IC₅₀, que provocan un desplazamiento de un 50 por ciento del ligando radiactivo. A través de una conversión mediante la relación de Cheng-Prusoff, se obtuvieron los valores K_i para las sustancias de ensayo.

Medida de la reabsorción de la serotonina

Para poder realizar estos estudios *in vitro* se aíslan sinaptosomas frescos de áreas cerebrales de rata. En cada caso se utiliza la llamada fracción "P₂", que se prepara de acuerdo con las instrucciones de Gray y Whittaker (E.G. Gray y V.P. Whittaker (1962), J. Anat. 76, 79-88). Para la reabsorción de 5HT, estas partículas vesiculares se aíslan de la región de la médula + puente de Varolio de cerebros de ratas macho. En la literatura se puede obtener una descripción detallada del método (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand y B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **46** (III), 1029-1036).

Medida de la reabsorción de la noradrenalina

Para poder realizar estos estudios *in vitro* se aíslan sinaptosomas frescos de áreas cerebrales de rata. En cada caso se utiliza la llamada fracción "P₂", que se prepara de acuerdo con las instrucciones de Gray y Whittaker (E.G. Gray y V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88). Para la reabsorción de NA, estas

partículas vesiculares se aíslan del hipotálamo de cerebros de ratas macho. En la literatura se puede obtener una descripción detallada del método (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand y B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **46** (III), 1029-1036).

5 Prueba de analgesia en el ensayo *Tail-flick* (coletazo) en ratones

Los ratones se coloraron individualmente en una jaula de ensayo y la base de la cola se sometió a un rayo de calor enfocado desde una lámpara eléctrica (tipo tail-flick 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se ajustó de tal modo que el tiempo transcurrido desde el momento de encender la lámpara hasta la retirada repentina de la cola (latencia de dolor) era de 3 a 5 segundos en el caso de los ratones no tratados. Antes de la administración de las soluciones que contenían el compuesto según la invención o las soluciones comparativas correspondientes, los ratones se sometieron dos veces a un ensayo previo en un plazo de cinco minutos y se calculó el valor medio de estas mediciones como valor medio previo al ensayo.

Después se administraron vía intravenosa las soluciones del compuesto de fórmula general I según la invención y las soluciones comparativas. La medición del dolor se llevó a cabo en cada caso 10, 20, 40 y 60 minutos después de la administración intravenosa. El efecto analgésico se determinó como el aumento de la latencia del dolor (% del efecto antinociceptivo máximo posible) de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$$

El tiempo T_0 es el tiempo de latencia antes de la administración de la sustancia, el tiempo T_1 es el tiempo de latencia después de la administración de la combinación de principios activos y el tiempo T_2 es el tiempo de exposición máximo (12 segundos).

A modo de ejemplo se determinaron los siguientes datos:

Ejemplo nº	ORL1% 1 µm	ORL1 Ki	ORµNal % 1 uM	ORµNal Ki
1	98,00	0,0016	100,5	0,0005
2	97,00	0,0046	100,5	0,0012
3	94,00	0,0032	101,00	0,0014
4	98,5	0,0025	97,5	0,0014

Ejemplo nº	ORL1% 1 µm	ORL1 Ki	ORµNal % 1 uM	ORµNal Ki
6	90,00	0,0130	101,00	0,0031
7	84,00	0,0500	100,00	0,0082
8	85,00	0,0210	103,00	0,0011
9	93,00	0,0110	96,00	0,0014
10	37,00	-	91,5	0,021
11	88,00	0,0360	99,00	0,0043
12	93,00	0,0170	105,00	0,0057
13	84,00	0,0530	104,00	0,0028
14	85	0,0270	96,5	0,0089
15	92	0,0057	101	0,0052
16	88	0,0360	98	0,0041
17	94	0,0170	100	0,008
18	90	0,0490	102	0,037
19	49	-	93	0,0075
20	81	0,0780	81	0,0052
21	88	0,0430	92	0,0013
22	83	0,0800	107	0,0021
23	92	0,0280	106	0,0027
24	46	-	83	0,0091
25	98	0,0029	97	0,0016
26	98	0,0023	90	0,0007
27	98	0,0026	96	0,0016
28	96	0,0110	102	0,0012
29	63,00	-	91,5	0,0059
30	98,00	0,001	91,5	0,0003
31	97,00	0,0026	96	0,0024
32	91,00	0,018	97	0,0026
33	95,00	0,0079	101	0,0009
34	94	0,0021	97	0,0028
35	72,00	0,059	95	0,017
36	66,00	-	93,5	0,0086
37	99,00	0,004	99	0,0013
38	88,00	0,021	97	0,0057
39	98,00	0,0033	104	0,0018

Ejemplo n°	ORL1% 1 µm	ORL1 Ki	ORµNal % 1 uM	ORµNal Ki
40	91,00	0,028	104	0,0098
41	98,00	0,0024	103	0,0009
42	56,00	-	107	0,0052
43	71,00	0,012	98	0,021
44	89,00	0,039	106	0,0012
45	65,00	-	114	0,0076
46	84,00	0,093	66	0,0009
50	97,00	0,0058	102	0,002
51	98,00	0,0015	96	0,011
52	99,00	0,0024	99	0,0013
53	97,00	0,0067	106	0,0014
54	99,00	0,0021	107	0,0017

Ejemplo n°	Reabsorción 5HT % (10)	Reabsorción NA % (10)
1	96	102
2	90	78,5
3	94	72
4	92	101
6	101	102
7	89	64
8	97	93
9	93	94
10	92,5	84,5
11	92	90
12	90	85
13	95	98
14	95	79,5
15	93	96
16	91	95
17	91	94
18	91	91
19	88	101

Ejemplo nº	Reabsorción 5HT % (10)	Reabsorción NA % (10)
20	92	101
21	84	99
22	84	95
23	89	92
24	82	87
25	91	96
26	95	81
27	96	88
28	96	94
29	90	52,5
30	85	78,5
31	83	95
32	76	44
33	81	86
34	77	57
36	94,5	50,5
37	99	83
38	92	92
39	96	89
40	93	84
41	83	55
42	90	97
43	76	100
44	92	69
45	87	90
46	87	62
47	46	63
48	85	74
49	32	94
50	86	94
51	72	67
52	96	57
53	94	96
54	92	90

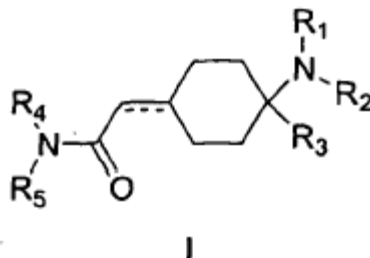
Ejemplo n°	Reabsorción 5HT % (10)	Reabsorción NA % (10)
Ejemplo n°	TFMiv % [1 mg/kg]	
2	62	
4	69	
8	93	
9	74	
10	100 (10 mg/kg)	
11	81	
13	99	
25	42	
30	90 (10 mg/kg)	
32	93 (10 mg/kg)	
34	89 (10 mg/kg)	

Solución parenteral de un derivado de ácido ciclohexilacético sustituido según la invención

38 g de uno de los derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos según la invención, en este caso del Ejemplo 1, se disuelven en 1 l de agua para inyección a temperatura ambiente y a continuación la solución se ajusta a condiciones isotónicas mediante adición de glucosa anhidra para inyección.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos de fórmula general I,



5 donde

--- representa un enlace C-C simple o doble;

R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H; CHO; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);

o los grupos R^1 y R^2 representan conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆,

siendo R^{10} igual a H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);

R^3 representa alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo, heteroarilo o cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃); naftilo, antraceni,

5 tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluor-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluor-4-clorofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-fluor-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 5-fluor-2-metoxifenilo, 4-cloro-3-trifluorometil o 4-bromo-2-metilfenilo;

- 20 R^4 representa $-(CR^6R^7)_nR^8$, siendo n igual a 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- R^6 representa H o alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- R^7 representa H, alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, o COOR⁹;
- 25 o R^6 y R^7 forman un anillo $(CH_2)_kCHR^8(CH_2)_m$, siendo k = 1, 2 o 3 y m = 1 o 2;
- R^8 significa cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- 30 R^9 representa H o alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- R^5 representa H o $-(CH_2)_lR^8$, siendo l igual a 1, 2 o 3, o junto con R^4 representa $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$;

siendo R¹¹ igual a H; alquilo(C₁₋₅), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso saturado o insaturado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en
 5 cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C₃₋₈) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilo(C₁₋₃);

en forma de racemato; de enantiómeros, diastereoisómeros, mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o
 10 diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente tolerables.

2. Derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R¹ y R² representan, independientemente entre sí, H; alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o los grupos R¹ y R²
 15 forman juntos un anillo y significan CH₂CH₂OCH₂CH CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆; siendo R¹⁰ igual a H, alquilo(C₁₋₅) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

3. Derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R¹ y R² representan, independientemente entre sí, CH₃ o H, no siendo R¹ y R² iguales a H al mismo tiempo.
 20

4. Derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque R³ representa ciclopentilo, ciclohexilo, naftilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo o piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C₅₋₆), fenilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₂) saturado y no ramificado; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-
 25
 30
 35

5 trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluor-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluor-4-clorofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-fluor-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 5-fluor-2-metoxifenilo, 4-cloro-3-trifluorometilo o 4-bromo-2-metilfenilo;

en particular

15 R^3 representa naftilo, tiofenilo o piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; cicloalquilo(C_{5-6}), fenilo, naftilo, tiofenilo, piridilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C_{1-2}) saturado y no ramificado; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluor-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluor-4-clorofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 4-fluor-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo o 4-cloro-3-trifluorometilo.

30 **5.** Derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizados porque R^3 representa piridilo, fenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo.

35 **6.** Derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizados porque R^6 representa H y R^7 representa H, CH_3 o $COOR^9$, o R^6 y R^7 forman un anillo $(CH_2)_kCHR^8(CH_2)_m$, siendo $k = 1, 2$ o 3 y $m = 1$ o 2 .

7. Derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos según una de las reivindicaciones 1-6, caracterizados porque R⁵ es igual a H.
8. Derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizados porque R⁸ representa ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceniilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
- en particular
- R⁸ representa ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceniilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.
9. Derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizados porque R⁸ representa fenilo o indolilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple.
10. Derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos según una de las reivindicaciones 1-9 del siguiente grupo:
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]acetamida, clorhidrato
- 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)acetilamino]-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de metilo, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-N-(3-fenilpropil)acetamida, clorhidrato
- N-bencil-2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)acetamida, clorhidrato

- 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)acetilamino]-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de metilo, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-*N*-fenetil-acetamida, clorhidrato
- 5 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-*N*-[2-(4-fluorofenil)etil]acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-*N*-(4-fluorobencil)acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-*N*-(2-trifluorometil-bencil)acetamida, clorhidrato
- 10 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-*N*-(4-fluorofenil)acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida, clorhidrato
- 15 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-*N*-(4-fenilbutil)acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-*N*-(1*H*-indol-3-ilmetil)acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-*N*-[4-(1*H*-indol-3-il)butil]acetamida, clorhidrato
- 20 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-*N*-[3-(1*H*-indol-3-il)propil]acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-*N*-[5-(1*H*-indol-3-il)pentil]acetamida, clorhidrato
- 25 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclohexiliden)-*N*-[6-(1*H*-indol-3-il)hexil]acetamida, clorhidrato
- 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden]-*N*-(3-fenilpropil)acetamida, clorhidrato
- 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden]-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-acetamida, clorhidrato

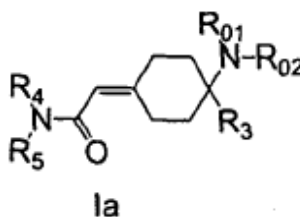
- 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]-acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexiliden)-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-acetamida, clorhidrato
- 5 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexiliden)-N-(3-fenilpropil)acetamida, clorhidrato
- 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-acetamida, clorhidrato
- 10 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-(3-fenilpropil)-acetamida, clorhidrato
- 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexiliden]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]-acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(2-trifluorometil-bencil)acetamida, clorhidrato
- 15 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-fenetilacetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(4-fenilbutil)acetamida, clorhidrato
- 20 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)acetilamino]-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de metilo, clorhidrato
- 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)acetilamino]-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de potasio, clorhidrato
- 25 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(1*H*-indol-3-ilmetil)acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[4-(1*H*-indol-3-il)butil]acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[3-(1*H*-indol-3-il)propil]acetamida, clorhidrato

- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[5-(1*H*-indol-3-il)pentil]acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]-acetamida, clorhidrato
- 5 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-[6-(1*H*-indol-3-il)hexil]acetamida, clorhidrato
- 10 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-acetamida, clorhidrato
- 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida, clorhidrato
- 15 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexil)-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]acetamida, clorhidrato
- 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-acetamida, clorhidrato
- 20 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida, clorhidrato
- 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclohexil]-N-[2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-fenilacetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(4-fluorofenil)acetamida, clorhidrato
- 25 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-*p*-tolilacetamida, clorhidrato
- 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexil)-N-(4-metoxifenil)acetamida, clorhidrato

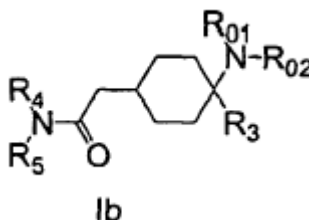
en forma de racemato; de enantiómeros, diastereoisómeros, mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente tolerables.

5 **11.** Procedimiento para la preparación de derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos según una de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque

10 (i) se someten a reacción ésteres de ácido fosfonoacético con derivados de aminociclohexanona en presencia de una base fuerte, preferentemente terc-butolato de potasio, hidruro de sodio o butil-litio, y, después de someter los productos a hidrólisis de éster utilizando reactivos deshidratantes, preferentemente carbodiimida, los productos se someten a reacción con aminas de fórmula R_4R_5NH para obtener los compuestos según la invención correspondientes según la fórmula la

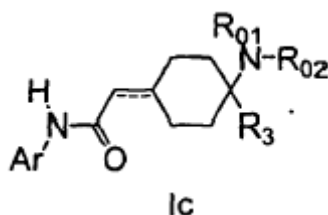


15 que en caso dado se reducen para obtener los compuestos según la invención de fórmula Ib



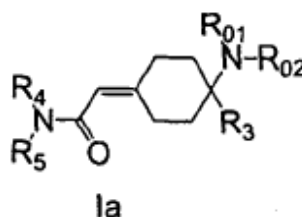
20 preferiblemente mediante hidrogenación catalítica heterogénea con catalizadores de paladio o platino o mediante hidrogenación catalizada homogéneamente con catalizadores de rodio; o

(ii) los ésteres de ácido fosfonoacético se someten a reacción directamente en presencia de una base fuerte, preferentemente nBuLi, y una anilina para obtener los compuestos según la invención de fórmula Ic

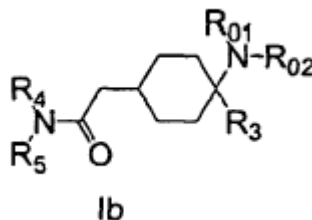


o

(iii) los ésteres de ácido fosfonoacético se someten a reacción con derivados de ciclohexano-1,4-diona en presencia de una base fuerte, preferentemente terc-butolato de potasio, hidruro de sodio o butil-litio, y, después de someter los productos a hidrólisis de éster utilizando reactivos deshidratantes, preferentemente carbodiimida, los productos se someten a reacción con aminas de fórmula R_4R_5NH y a continuación, en presencia de $HNR_{01}R_{02}$, con un cianuro, preferiblemente cianuro de potasio o TMSC, y finalmente con reactivos organometálicos, preferentemente reactivos de Grignard o de organolitio de fórmula metal- R^3 , para obtener los compuestos según la invención de fórmula Ia



que en caso dado se reducen para obtener los compuestos según la invención de fórmula Ib



preferiblemente mediante hidrogenación catalítica heterogénea con catalizadores de paladio o platino o mediante hidrogenación catalizada homogéneamente con catalizadores de rodio.

20 **12.** Procedimiento para la preparación de derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos según la reivindicación 11, alternativa (i), caracterizado

- 5 porque, a continuación de la reacción con un éster de ácido fosfonoacético, el enlace doble se reduce, preferiblemente mediante hidrogenación catalítica heterogénea con catalizadores de paladio o platino o mediante hidrogenación catalizada homogéneamente con catalizadores de rodio.
- 10 **13.** Procedimiento para la preparación de derivados de ácido ciclohexilacético sustituidos según la reivindicación 11, alternativa (iii), caracterizado porque, a continuación de la reacción con las aminas de fórmula R_4R_5NH , el enlace doble se reduce, preferiblemente mediante hidrogenación catalítica heterogénea con catalizadores de paladio o platino o mediante hidrogenación catalizada homogéneamente con catalizadores de rodio.
- 15 **14.** Medicamento que contiene al menos un derivado de ácido ciclohexilacético sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 10 y en caso dado aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados y/o en caso dado otros principios activos.
- 20 **15.** Utilización de un derivado de ácido ciclohexilacético sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 10 para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico; o para el tratamiento de estados de ansiedad, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresión, catalepsia, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síndromes de abstinencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la conducta alimentaria, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria, o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico, o para la administración conjunta en caso de
- 25 tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis, como ansiolítico, para la modulación de la actividad motora, para la modulación de la distribución de neurotransmisores y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con ésta, para el tratamiento de síndromes de abstinencia,
- 30 y/o para reducir el potencial de adicción de opioides.
- 35