



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 276 974**

51 Int. Cl.:

**C07C 311/18** (2006.01) **C07C 271/52** (2006.01)  
**C07D 295/12** (2006.01) **C07D 211/46** (2006.01)  
**C07D 203/12** (2006.01) **C07C 311/17** (2006.01)  
**C07C 271/48** (2006.01) **C07D 295/10** (2006.01)  
**C07D 207/08** (2006.01) **C07D 233/52** (2006.01)  
**C07D 239/42** (2006.01) **C07C 291/04** (2006.01)  
**A61K 31/18** (2006.01) **A61K 31/325** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02791779 .8**

86 Fecha de presentación : **05.12.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1456171**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2004**

54 Título: **Derivados de ciclohexano sustituidos.**

30 Prioridad: **12.12.2001 EP 01129271**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.07.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.07.2007**

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Ackermann, Jean;**  
**Aebi, Johannes;**  
**Dehmlow, Henrietta;**  
**Hirth, Georges;**  
**Maerki, Hans-Peter y**  
**Morand, Olivier**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

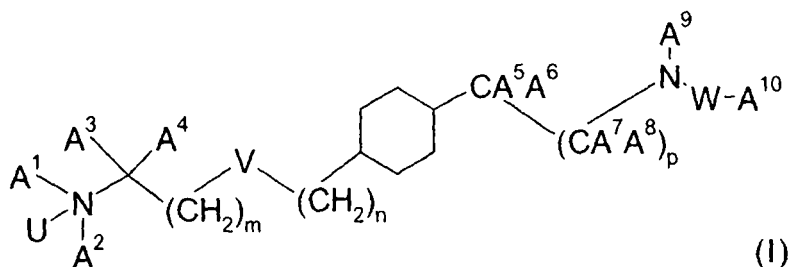
ES 2 276 974 T3

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).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de ciclohexano sustituidos.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de ciclohexano, su elaboración y su utilización como medicamentos. En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en donde

U es O o un par desemparejado,

V es un enlace simple, O, S,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$  o  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,

W es CO, COO,  $\text{CONR}^1$ , CSO,  $\text{CSNR}^1$ ,  $\text{SO}_2$ , o  $\text{SO}_2\text{NR}^1$ ,

m y n son independientemente el uno del otro de 0 a 7 y  $m+n$  es 0 a 7, con la excepción de que m no sea 0, si V es O ó S,

$A^1$  es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, o alquenilo inferior,

$A^2$  es cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, heteroarilo, o alquilo inferior opcionalmente sustituido por  $R^2$ , o

$A^1$  y  $A^2$  están unidos el uno al otro formando un anillo y  $-\text{A}^1-\text{A}^2-$  es alquileno inferior o alquenileno inferior, opcionalmente sustituido por  $R^2$ , en que un grupo  $-\text{CH}_2-$  de  $-\text{A}^1-\text{A}^2-$  puede opcionalmente ser reemplazado por  $\text{NR}^3$ , S, ó O, ó  $-\text{A}^1-\text{A}^2-$  es  $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$  que puede ser sustituido opcionalmente por alquilo inferior,

$A^3$  y  $A^4$  son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior, o

$A^3$  y  $A^4$  están unidos el uno al otro formando un anillo junto al átomo de carbono al que están unidos y  $-\text{A}^3-\text{A}^4-$  es  $-(\text{CH}_2)_{2-5}-$ ,

$A^5$ ,  $A^6$ ,  $A^7$  y  $A^8$  son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior,

$A^9$  es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, o aril-alquilo inferior,

$A^{10}$  es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, o heteroaril-alquilo inferior,

p es 0 o 1,

$R^2$  es hidroxilo, hidroxi-alquilo inferior, alcoxilo inferior, alcoxi-carbonilo inferior,  $\text{N}(\text{R}^4, \text{R}^5)$ , tio-alcoxilo inferior o halógeno,

$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la excepción, de que el compuesto de fórmula (I) no sea la metil-(4-metilaminometil-ciclohexilmetil)-amida del ácido trans-naftaleno-1-sulfónico.

Los compuestos de la presente invención inhiben la 2,3-oxidoesqualeno-lanosterol ciclasa (EC 5.4.99.) que es necesaria para la biosíntesis de colesterol, ergosterol y otros esteroides. Los factores de riesgo causales que directamente promueven el desarrollo de aterosclerosis coronaria y periférica incluyen niveles elevados de lipoproteína de colesterol de baja densidad (LDL-C), niveles bajos de lipoproteína de colesterol de alta densidad (HDL-C), hipertensión, consumo de cigarrillos y diabetes mellitus. Otros factores de riesgo sinérgicos incluyen elevadas concentraciones de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG), partículas pequeñas densas de lipoproteína de baja densidad, lipoproteína (a) (Lp(a)), y homocisteína. Los factores de riesgo predisponentes modifican los factores de riesgo causales o con-

dicionales y por tanto afectan la aterogenesis indirectamente. Los factores de riesgo predisponentes son la obesidad, inactividad física, historial familiar de CVD prematuro, y el sexo masculino. La fuerte conexión existente entre enfermedad coronaria de corazón (CHD) y altos niveles de LDL-C en plasma, y la ventaja terapéutica de disminuir los niveles elevados de LDL-C son actualmente bien conocidos (Gotto *et al.*, *Circulation* 81, 1990, 1721-1733; Stein *et al.*, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2, 1992, 113-156; Illingworth, *Med. Clin. North. Am.* 84, 2000, 23-42). Las placas ateroscleróticas ricas en colesterol, a veces inestables, dirigen la oclusión de los vasos sanguíneos acabando en una isquemia o en un infarto. Los estudios en referencia a la prevención primaria muestran que la disminución de los niveles de LDL-C en plasma reduce la frecuencia de incidencias no fatales de CHD, mientras que la morbilidad total se mantiene sin cambios. La disminución de los niveles de LDL-C en pacientes con CHD pre-establecida (intervención secundaria) reduce la mortalidad y morbilidad de CHD; el meta-análisis de diferentes estudios muestra que esta disminución es proporcional a la reducción de LDL-C (Ross *et al.*, *Arch. Intern. Med.* 159, 1999, 1793-1802).

La ventaja clínica de la disminución de colesterol es mayor para pacientes con CHD pre-establecida que para personas asintomáticas con hipercolesterolemia. De acuerdo con las siguientes indicaciones, el tratamiento para disminuir el colesterol se recomienda para pacientes que han sobrevivido a infartos de miocardio o pacientes que sufren de angina de pecho u otra enfermedad aterosclerótica, con un nivel diana de LDL-C de 100 mg/dl.

Preparaciones tales como secuestradores de ácidos biliares, fibratos, ácido nicotínico, probucol así como estatinas, es decir, inhibidores de HMG-Co-A reductasa tales como simvastatina y atorvastatina, son utilizados como terapias estándar normales. Las mejores estatinas reducen el LDL-C en plasma efectivamente al menos en un 40%, y también los triglicéridos en plasma, un factor de riesgo sinérgico, pero menos efectivamente. Por contra, los fibratos reducen triglicéridos en plasma efectivamente, pero no LDL-C. La combinación de una estatina y un fibrato parece ser muy eficaz en disminuir LDL-C y los triglicéridos (Ellen y McPherson, *J. Cardiol.* 81, 1998, 60B-65B), pero la seguridad de tal combinación se muestra en un artículo (Shepherd, *Eur. Heart J.* 16, 1995, 5-13). Un fármaco simple con un perfil mixto que combine la disminución efectiva de LDL-C y triglicéridos proporcionará beneficio clínico adicional a los pacientes asintomáticos y sintomáticos.

En humanos, las estatinas se toleran bien en una dosis estándar, pero las reducciones en intermediarios no-esteroles en la ruta de síntesis del colesterol, tales como isoprenoides y coenzima Q, pueden asociarse con acontecimientos clínicos adversos a altas dosis (Davignon *et al.*, *Can. J. Cardiol.* 8, 1992, 843-864; Pederson and Tobert, *Drug Safety* 14, 1996, 11-24).

Esto ha estimulado la investigación para, y el desarrollo de compuestos que inhiben la biosíntesis de colesterol, aún actuando a distancia de la síntesis de estos intermediarios importantes no esteroleos. 2,3-oxidoescualeno: lanosterol ciclasa (OSC), un enzima microsomal, representa una única diana para fármacos que disminuyen el colesterol (Morand *et al.*, *J. Lipid Res.*, 38, 1997, 373-390; Mark *et al.*, *J. Lipid Res.* 37, 1996, 148-158). OSC está corriente abajo del farnesil-pirofosfato, detrás de la síntesis de isoprenoides y coenzima Q. En hámsteres, las dosis farmacológicamente activas de un inhibidor de OSC no muestran efectos secundarios adversos, al contrario de una estatina que reduce la ingesta de comida y el peso corporal, y aumenta la bilirrubina en plasma, el peso del hígado y el contenido de triglicéridos hepático (Morand *et al.*, *J. Lipid Res.*, 38, 1997, 373-390). Los compuestos descritos en la Solicitud de Patente Europea No. 636 367, que inhibe OSC y que disminuye el colesterol total en plasma, pertenece a estas sustancias.

La inhibición de OSC no provoca la sobreexpresión de HMGR debido a un mecanismo regulatorio indirecto, de retrocontrol negativo que implica la producción de 24(S),25-epoxicolesterol (Peffley *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* 56, 1998, 439-449; Nelson *et al.*, *J. Biol. Chem.* 256, 1981, 1067-1068; Spencer *et al.*, *J. Biol. Chem.* 260, 1985, 13391-13394; Panini *et al.*, *J. Lipid Res.* 27, 1986, 1190-1204; Ness *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.* 308, 1994, 420-425). Este mecanismo regulatorio de retrocontrol negativo es fundamental para el concepto de inhibición de OSC debido a que (i) potencia sinérgicamente el efecto inhibitorio primario con una regulación negativa indirecta de HMGR, y (ii) previene la acumulación masiva del precursor monooxidoescualeno en el hígado. Además, 24(S),25-epoxicolesterol se ha encontrado que es uno de los agonistas más potentes del receptor nuclear LXR (Janowski *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 1999, 266-271). Considerando que 24(S),25-epoxicolesterol es un intermediario de la inhibición de OSC se ha hipotetizado que los inhibidores de OSC de la presente invención pueden también activar indirectamente las rutas dependientes de LXR tales como (i) colesterol-7 $\alpha$ -hidroxilasa para aumentar el consumo de colesterol a través de la ruta de los ácidos biliares, (ii) expresión de proteínas ABC con el potencial de estimular el transporte inverso de colesterol y aumentar los niveles en plasma de HDL-C (Venkateswaran *et al.*, *J. Biol. Chem.* 275, 2000, 14700-14707; Costet *et al.*, *J. Biol. Chem.* June 2000, en press; Ordovas, *Nutr Rev* 58, 2000, 76-79, Schmitz and Kaminsky, *Front Biosci* 6, 2001, D505-D514), y/o inhibir la absorción de colesterol intestinal (Mangelsdorf, XIII International Symposium on Atherosclerosis, Stockholm, June 2000). Además, se ha hipotetizado una posible relación cruzada entre el metabolismo de los ácidos grasos y el metabolismo del colesterol mediado por LXR de hígado (Tobin *et al.*, *Mol. Endocrinol.* 14, 2000, 741-752).

H. Rueeger, *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2000, 10(11), 1175-1179 describe derivados de quinazolina que son antagonistas receptores de NPY-Y5.

La EP 0599203A describe derivados de arilcicloalquilamina N,N-disustituidos que tienen actividad inhibidora OSC.

## ES 2 276 974 T3

Los presentes compuestos de fórmula I inhiben OSC y por tanto también inhiben la biosíntesis de colesterol, ergosterol y otros esteroides, y reducen los niveles de colesterol en plasma. Pueden por lo tanto utilizarse en la terapia y prevención de hipercolesterolemia, hiperlipemia, arterioesclerosis y enfermedades vasculares en general. Además, pueden utilizarse en la terapia y/o prevención de micosis, infecciones de parásitos, cálculos biliares, trastornos hepáticos colestáticos, tumores y trastornos hiperproliferativos, pej. trastornos hiperproliferativos de la piel y trastornos vasculares. Además, se ha encontrado inesperadamente que los compuestos de la presente invención pueden también ser de uso terapéutico para mejorar la tolerancia a la glucosa con el fin de tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas tales como diabetes. Los compuestos de la presente invención además presentan propiedades farmacológicas mejoradas en comparación con los compuestos conocidos.

A menos que se indique lo contrario las siguientes definiciones se muestran para ilustrar y definir el significado y alcance de varios términos utilizados para describir la invención.

En esta especificación el término “inferior” es utilizado para indicar un grupo consistente en uno a siete, preferiblemente de uno a cuatro átomo(s) de carbono.

El término “par desemparejado” se refiere a un par de electrones sin unir, en particular al par de electrones sin unir de un átomo de nitrógeno en pej. una amina.

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo e yodo, con flúor, cloro y bromo siendo preferidos.

El término “alquilo”, sólo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente de uno a dieciséis átomos de carbono, más preferiblemente de uno a diez átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior tal como se describen posteriormente también son grupos alquilo preferidos.

El término “alquilo inferior”, sólo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a siete átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término además se ejemplifica por radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.

El término “cicloalquilo” se refiere a un radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

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

El término “alquenilo”, solo o en combinación con otros grupos, indican un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 20, preferiblemente hasta 16 átomos de carbono, más preferiblemente hasta 10 átomos de carbono. Los grupos alquenilo inferior tal como se describen posteriormente también son grupos alquenilo preferidos. El término “alquenilo inferior” se refiere a un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 7, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo 2-propenilo.

El término “alquinilo”, sólo o en combinación con otros grupos, indica un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un triple enlace y hasta 20, preferiblemente hasta 16 átomos de carbono, más preferiblemente hasta 10 átomos de carbono. Los grupos alquinilo inferior tal como se describen posteriormente son grupos alquinilo preferidos. El término “alquinilo inferior” se refiere a un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un triple enlace y hasta 7, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo 2-propinilo.

El término “alquileo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado divalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 16 átomos de carbono, más preferiblemente hasta 10 átomos de carbono. Los grupos alquileo inferior tal como se describen posteriormente también son grupos alquileo preferidos. El término “Alquileo inferior” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado divalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 6 o de 3 a 6 átomos de carbono. Los alquileos de cadena lineal o los grupos alquileo inferior son grupos preferidos.

El término “alquenileno” se refiere a un grupo hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 20 átomos de carbono, preferiblemente hasta 16 átomos de carbono, más preferiblemente hasta 10 átomos de carbono. Los grupos alquenileno inferior tal como se describen posteriormente también son grupos alquenileno preferidos. El término “alquenileno inferior” se refiere a un grupo hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 7, preferiblemente hasta 5 átomos de C. Los grupos alquenileno de cadena lineal o los grupos alquenileno inferior también son preferidos.

El término “arilo” se refiere al grupo fenilo o naftilo, preferiblemente el grupo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior,

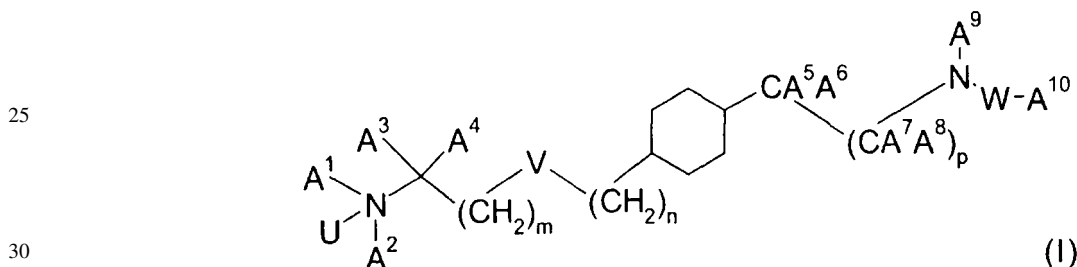
## ES 2 276 974 T3

alquino inferior, dioxo-alquino inferior (formando por ejemplo un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, aminocarbonilo, carboxilo, NO<sub>2</sub>, alcoxilo inferior, tio-alcoxilo inferior, alquilcarbonilo inferior, alquilcarboniloxilo inferior, alcoxi-carbonilo inferior, fenilo, feniloxilo. Los sustituyentes preferidos son halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, alquilo inferior y/o alcoxilo inferior. Los sustituyentes más preferidos son cloro y CF<sub>3</sub>.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede comprender 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, tal como furilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, o pirrolilo. Un grupo heteroarilo puede tener un patrón de sustitución tal como se describe anteriormente en relación con el término "arilo". Un grupo heteroarilo preferido es pirimidinilo opcionalmente sustituido con metilo.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca a las sales de compuestos de fórmula (I) con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos. Las sales preferidas son formiatos, hidroclouros, hidrobromuros y sales del ácido metanosulfónico.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en donde

U es O o un par desemparejado,

V es un enlace simple, O, S, -CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-O-, o -C≡C-,

W es CO, COO, CONR<sup>1</sup>, CSO, CSNR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>, o SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>,

m y n son independientemente el uno del otro de 0 a 7 y m+n es de 0 a 7, con la excepción que m no sea 0, si V es O ó S,

A<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, o alqueno inferior,

A<sup>2</sup> es cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, heteroarilo, o alquilo inferior opcionalmente sustituido por R<sup>2</sup>, o

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> están unidos uno al otro formando un anillo y -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- es alqueno inferior o alqueno inferior, opcionalmente sustituido por R<sup>2</sup>, en que un grupo -CH<sub>2</sub>- de -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- se puede reemplazar opcionalmente con NR<sup>3</sup>, S, o O, o -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- es -CH=N-CH=CH- que puede estar opcionalmente sustituido por alquilo inferior,

A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior, o

A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> están unidos uno al otro formando un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos y -A<sup>3</sup>-A<sup>4</sup>- es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>-,

A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup> y A<sup>8</sup> son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior,

A<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, o aril-alquilo inferior,

A<sup>10</sup> es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, o heteroaril-alquilo inferior,

p es 0 ó 1,

R<sup>2</sup> es hidroxilo, hidroxi-alquilo inferior, alcoxilo inferior, alcoxi-carbonilo inferior, N(R<sup>4</sup>,R<sup>5</sup>), tio-alcoxilo inferior o halógeno,

## ES 2 276 974 T3

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente uno del otro hidrógeno o alquilo inferior,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la excepción, que el compuesto de fórmula (I) no sea metil-(4-metilaminometil-ciclohexilmetil)-amida del ácido trans-naftaleno-1-sulfónico.

5

Se prefieren los compuestos de fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Otra realización preferida se refiere a los compuestos de fórmula (I) en donde U es un par desemparejado o los compuestos de fórmula (I) en donde U es O.

10 Los compuestos de fórmula (I) tal como se describen anteriormente, en donde V es un enlace simple, O, -CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-O-, o -C≡C- refiriéndose a la realización preferida de la presente invención. Los compuestos más preferidos tal como se describen anteriormente son aquellos, en donde V es un enlace simple. Otros compuestos más preferidos tal como se definen anteriormente son aquellos, en donde V es -CH<sub>2</sub>-. Otros compuestos más preferidos tal como se definen anteriormente son aquellos, en donde V es -CH=CH-. Otros compuestos más preferidos tal como se definen anteriormente son aquellos, en donde V es -C≡C-. Además, los compuestos de fórmula (I) tal como se definen anteriormente, en que W es COO en relación a la realización preferida de la presente invención. Los compuestos en que W es SO<sub>2</sub> también son preferidos.

20 En una realización preferida de la presente invención, m es de 0 a 4 y n es de 0 a 1. Los compuestos de fórmula (I), en que m es 0 y/o n es 0 también son preferidos. Los compuestos tal como se describen anteriormente, en que el número de átomos de carbono de (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, V y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> juntos sea 7 o inferior, también son preferidos.

25 Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en que A<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo inferior o hidroxi-alquilo inferior, preferiblemente aquellos en que A<sup>1</sup> es metilo, etilo o 2-hidroxi-etilo. Otro grupo de compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en que A<sup>2</sup> representa alqueno inferior, 2-metil-pirimidinilo, o alquilo inferior opcionalmente sustituido por R<sup>2</sup>, en donde R<sup>2</sup> es hidroxilo, siendo especialmente preferidos aquellos compuestos en donde A<sup>2</sup> representa metilo o 2-hidroxi-etilo.

30 Los compuestos de fórmula (I), en donde A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> están unidos uno al otro formando un anillo y -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- es alqueno inferior opcionalmente sustituido por R<sup>2</sup>, en que un grupo -CH<sub>2</sub>- de -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- puede ser reemplazado opcionalmente por NR<sup>3</sup> o O, o -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- es -CH=N-CH=CH-, en donde R<sup>2</sup> es hidroxilo o hidroxi-alquilo inferior, y R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo inferior también son preferidos, con aquellos compuestos, en donde -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- es -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- siendo especialmente preferidos.

35 En los compuestos en donde A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> están unidos uno al otro formando un anillo, dicho anillo es preferiblemente un anillo de 4, 5, ó 6 miembros tal como por ejemplo piperidinilo o pirrolidinilo.

40 Otra realización preferida de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), en donde A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> representan hidrógeno. Otros compuestos preferidos de fórmula (I) tal como se definen anteriormente son aquellos en donde A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> representan hidrógeno. Otros compuestos preferidos de fórmula (I) tal como se definen anteriormente son aquellos en donde A<sup>7</sup> y A<sup>8</sup> representan hidrógeno.

45 Los compuestos de fórmula (I), en donde A<sup>9</sup> es alquilo inferior también se refieren a una realización preferida de la presente invención, con aquellos compuestos, en donde A<sup>9</sup> es metilo refiriéndose a una realización particularmente preferida. Otros compuestos preferidos son aquellos en que A<sup>10</sup> es arilo, más preferiblemente en donde A<sup>10</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o CF<sub>3</sub>. Los compuestos de fórmula (I) tal como se definen anteriormente, en donde A<sup>10</sup> es 4-cloro-fenilo o 4-trifluorometil-fenilo son los más preferidos.

50 Los compuestos preferidos de fórmula general (I) son aquellos seleccionados del grupo consistente en  
trans-N-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexilmetil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
trans-N-{4-[5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-pentil]-ciclohexilmetil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
55 trans-N-[4-(5-dimetilamino-pentil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
trans-N-(4-{5-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
trans-N-(4-{5-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
60 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-{4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexilmetil}-metil-carbámico,  
éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-[4-(5-dimetilamino-pentil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico,  
65 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-(4-{5-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,

## ES 2 276 974 T3

éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-{4-[5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-pentil]-ciclohexilmetil}-metil-carbámico,

éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-(4-{5-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,

trans-N-metil-N-[4-(5-piperidin-1-il-pentil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-metil-N-[4-(5-pirrolidin-1-il-pentil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-[4-(4-dimetilamino-butyl)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-[4-(4-dietilamino-butyl)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-{4-[4-(alil-metil-amino)-butil]-ciclohexilmetil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-(4-{4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butil]-ciclohexilmetil}-metil-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-[4-(4-piperidin-1-il-butyl)-ciclohexilmetil]-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,

trans-N-(4-dimetilaminometil-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-{4-[(alil-metil-amino)-metil]-ciclohexilmetil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-(4-{[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-(4-dietilaminometil-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-(4-{[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-dimetilaminometil-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{4-[(alil-metil-amino)-metil]-ciclohexilmetil}-metil-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-dietilaminometil-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-{[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-{[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,

trans-N-(4-etilaminometil-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-metil-N-(4-piperidin-1-ilmetil-ciclohexilmetil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-(4-azetidín-1-ilmetil-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-metil-N-(4-pirrolidin-1-ilmetil-ciclohexilmetil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-(4-piperidin-1-ilmetil-ciclohexilmetil)-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-(4-pirrolidin-1-ilmetil-ciclohexilmetil)-carbámico,

trans-N-{4-[3-(alil-metil-amino)-propil]-ciclohexilmetil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-[4-(3-alilamino-propil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-metil-N-[4-(3-metilamino-propil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{4-[3-(alil-metil-amino)-propil]-ciclohexilmetil}-metil-carbámico,

## ES 2 276 974 T3

- éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propil)-ciclohexilmetil]-carbámico,
- éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,
- 5 éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-{3-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,
- éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{4-[2-(alil-metil-amino)-etil]-ciclohexilmetil}-metil-carbámico,
- 10 éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-ciclohexilmetil]-carbámico,
- trans-N-metil-N-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-N-(4-{2-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 15 trans-N-(4-{2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-{2-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,
- 20 trans-N-{4-[2-(alil-metil-amino)-etil]-ciclohexilmetil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- trans-(RS,RS)-N-(4-{2-[Bis-(2-hidroxi-propil)-amino]-etil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 25 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-(2-{4-[3-(alil-metil-amino)-propil]-ciclohexil}-etil)-metil-carbámico,
- éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-[2-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico,
- 30 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-metil-{2-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-ciclohexil]-etil}-carbámico,
- éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-metil-{2-[4-(3-piperidin-1-il-propil)-ciclohexil]-etil}-carbámico,
- 35 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-{2-[4-(3-dimetilamino-propil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico,
- éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-{2-[4-(3-dietilamino-propil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico,
- 40 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-metil-(2-{4-[3-(metil-propil-amino)-propil]-ciclohexil}-etil)-carbámico,
- éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-[2-(4-{3-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico,
- 45 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-metil-(2-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ciclohexil}-etil)-carbámico,
- trans-N-(2-{4-[(alil-metil-amino)-metil]-ciclohexil}-etil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 50 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-(2-{4-[(alil-metil-amino)-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-carbámico,
- éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-[2-(4-dimetilaminometil-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico,
- 55 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-[2-(4-{[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico,
- éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-metil-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-ciclohexil]-etil}-carbámico,
- 60 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-(2-{4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-carbámico,
- éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-(2-{4-[(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-carbámico,
- 65 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-[2-(4-alilaminometil-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico,
- éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-metil-[2-(4-metilaminometil-ciclohexil)-etil]-carbámico,
- trans-N-[2-(4-dimetilaminometil-ciclohexil)-etil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

## ES 2 276 974 T3

trans-N-[2-(4-{[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-ciclohexil)-etil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
trans-N-metil-N-[2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-ciclohexil]-etil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
5 trans-N-(2-{4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-ciclohexil}-etil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
trans-N-metil-N-[2-(4-metilaminometil-ciclohexil)-etil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
trans-N-(2-{4-[(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-metil]-ciclohexil}-etil)-N-metil-4-trifluorometil-benceno-sulfo-  
10 namida,  
trans-N-[2-(4-alilaminometil-ciclohexil)-etil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
trans-N-Metil-N-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-ciclohexil)-etil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
15 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-metil-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-ciclohexil)-etil]-carbámico,  
éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-ciclohexil)-etil]-carbámico,  
20 éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[2-(4-{[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico,  
éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[2-(4-etilaminometil-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico,  
éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[2-(4-dimetilaminometil-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico,  
25 éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(2-{4-[(alil-metil-amino)-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-carbámico,  
éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-[2-(4-pirrolidin-1-ilmetil-ciclohexil)-etil]-carbámico,  
30 éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-[2-(4-metilaminometil-ciclohexil)-etil]-carbámico,  
trans-4-cloro-N-metil-N-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-ciclohexil)-etil]-bencenosulfonamida,  
trans-4-cloro-N-[2-(4-dimetilaminometil-ciclohexil)-etil]-N-metil-bencenosulfonamida,  
35 trans-4-cloro-N-metil-N-[2-(4-pirrolidin-1-ilmetil-ciclohexil)-etil]-bencenosulfonamida,  
trans-N-(2-{4-[(alil-metil-amino)-metil]-ciclohexil}-etil)-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida,  
40 trans-4-cloro-N-metil-N-[2-(4-metilaminometil-ciclohexil)-etil]-bencenosulfonamida,  
trans-4-cloro-N-[2-(4-{[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-ciclohexil)-etil]-N-metil-bencenosulfonamida,  
trans-4-cloro-N-[2-(4-etilaminometil-ciclohexil)-etil]-N-metil-bencenosulfonamida,  
45 éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(2-{4-[(6-hidroxi-hexilamino)-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-carbámico,  
éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(2-{4-[(5-hidroxi-pentilamino)-metil]-ciclohexil}-etil)-metil-carbámico,  
50 trans-4-cloro-N-(2-{4-[(5-hidroxi-pentilamino)-metil]-ciclohexil}-etil)-N-metil-bencenosulfonamida,  
trans-4-cloro-N-(2-{4-[(6-hidroxi-hexilamino)-metil]-ciclohexil}-etil)-N-metil-bencenosulfonamida,  
éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-[2-(4-{[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-ciclohexil)-etil]-metil-car-  
55 bámico,  
trans-N-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexilmetil}-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida,  
cis-N-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexilmetil}-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida,  
60 éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexilmetil}-metil-carbámico,  
trans-N-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexilmetil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
65 trans-N-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-{2-[4-(3-piperidin-1-il-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-carbámico,

## ES 2 276 974 T3

- trans-N-metil-N-[4-(3-piperidin-1-il-(E,Z)-propenil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
trans-N-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-(E,Z)-propenil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosul-  
fonamida,  
5 trans-N-(2-{4-[3-(alil-metil-amino)-(E)-propenil]-ciclohexil}-etil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
trans-N-{2-[4-(3-dimetilamino-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
10 trans-N-metil-N-{2-[4-(3-piperidin-1-il-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
trans-N-{2-[4-(3-etilamino-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(2-{4-[3-(alil-metil-amino)-(E)-propenil]-ciclohexil}-etil)-metil-carbámico,  
15 éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(3-dimetil-amino-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico,  
éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(3-etilamino-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico,  
20 éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-{2-[4-(3-pirrolidin-1-il-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-carbámico,  
trans-N-metil-N-[4-(4-piperidin-1-il-(E)-but-2-eniloxi-metil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonami-  
da,  
25 trans-N-metil-N-[4-(4-pirrolidin-1-il-(E)-but-2-eniloxi-metil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfo-  
namida,  
trans-N-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-(E)-but-2-eniloximetil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-ben-  
cenosulfonamida,  
30 trans-N-{4-[4-(alil-metil-amino)-(E)-but-2-eniloximetil]-ciclohexilmetil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfo-  
namida,  
trans-N-(4-{4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-(E)-but-2-eniloximetil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-ben-  
cenosulfonamida,  
35 trans-N-metil-N-[4-(4-metilamino-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
trans-N-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-(E)-but-2-eniloximetil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-  
bencenosulfonamida,  
40 trans-N-metil-N-[4-(4-morfolin-4-il-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfona-  
mida,  
45 trans-N-metil-N-[4-(4-piperazin-1-il-(E)-but-2-eniloxi-metil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonami-  
da,  
trans-N-metil-N-[4-(4-piperidin-1-il-butoximetil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
50 trans-N-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-butoximetil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosul-  
fonamida,  
trans-N-metil-N-[4-(4-pirrolidin-1-il-butoximetil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
55 trans-N-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoximetil]-ciclohexilmetil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
trans-N-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoximetil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfo-  
namida,  
60 trans-N-[4-(4-dimetilamino-butoximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
trans-N-(4-{4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoximetil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfo-  
namida,  
65 trans-N-{4-[4-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butoximetil]-ciclohexilmetil}-N-metil-4-trifluorometil-benceno-  
sulfonamida,  
éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-[4-(4-pirrolidin-1-il-butoximetil)-ciclohexilmetil]-carbámico,

## ES 2 276 974 T3

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-[4-(4-piperidin-1-il-butoximetil)-ciclohexilmetil]-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-butoximetil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-{4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoximetil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(4-dimetilamino-butoximetil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoximetil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-{2-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-ciclohexil]-etil}-carbámico,

trans-4-cloro-N-metil-N-{2-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-ciclohexil]-etil}-bencenosulfonamida,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(2-{4-[2-(alil-metil-amino)-etil]-ciclohexil}-etil)-metil-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(2-etilamino-etil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[2-(4-{2-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil}-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-{2-[4-(2-metilamino-etil)-ciclohexil]-etil}-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(2-{4-[2-(6-hidroxi-hexilamino)-etil]-ciclohexil}-etil)-metil-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(2-{4-[2-(5-hidroxi-pentilamino)-etil]-ciclohexil}-etil)-metil-carbámico,

trans-4-cloro-N-{2-[4-(2-dimetilamino-etil)-ciclohexil]-etil}-N-metil-bencenosulfonamida,

trans-N-(2-{4-[2-(alil-metil-amino)-etil]-ciclohexil}-etil)-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida,

trans-4-cloro-N-metil-N-{2-[4-(2-metilamino-etil)-ciclohexil]-etil}-bencenosulfonamida,

trans-4-cloro-N-{2-[4-(2-etilamino-etil)-ciclohexil]-etil}-N-metil-bencenosulfonamida,

trans-4-cloro-N-[2-(4-{2-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil}-ciclohexil)-etil]-N-metil-bencenosulfonamida,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-[4-(3-piperidin-1-il-prop-1-inil)-ciclohexilmetil]-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,

trans-N-Metil-N-[4-(3-piperidin-1-il-prop-1-inil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-metil-[4-(3-piperidin-1-il-prop-1-inil)-ciclohexilmetil]-carbámico,

éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(3-imidazol-1-il-propil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico,

trans-N-[2-(4-imidazol-1-ilmetil-ciclohexil)-etil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-(4-imidazol-1-ilmetil-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-[4-(3-imidazol-1-il-(E,Z)-propenil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-[4-(4-imidazol-1-il-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

## ES 2 276 974 T3

trans-N-metil-N-(4-{4-[metil-(2-metil-pirimidin-4-il)-amino]-(E)-but-2-eniloximetil}-ciclohexilmetil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

5 rac-trans-etil(2-hidroxi-etil)({4-[2-(metil{4-(trifluoro-metil)fenoxi}carbonil)amino]etil}ciclohexil)metil)-amonio-lato,

éster 4-fluoro-fenílico del ácido trans-metil-{4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexilmetil}-carbámico,

10 éster 4-fluoro-fenílico del ácido trans-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,

éster 4-fluoro-fenílico del ácido trans-[4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico,

15 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Particularmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula general (I) seleccionados del grupo consistente en

Éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-ciclohexilmetil]-carbámico,

20 trans-N-metil-N-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

trans-N-(4-{2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

25 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-[2-(4-dimetilaminometil-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico,

éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-[2-(4-{[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico,

30 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-metil-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-ciclohexil)-etil]-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-{2-[4-(3-piperidin-1-il-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-{2-[4-(3-pirrolidin-1-il-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-carbámico,

35 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-(4-{5-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,

éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,

40 trans-N-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

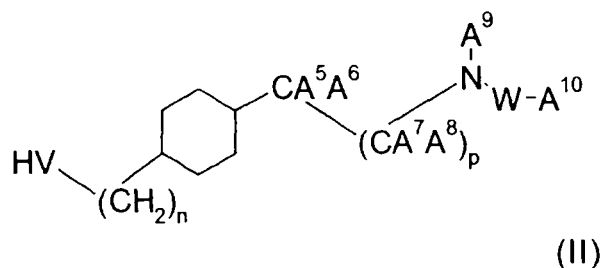
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más carbonos asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros o como racematos. La invención abarca todas estas formas. Los compuestos de fórmula (I) que son isómeros trans (en referencia al anillo ciclohexilo) son los preferidos.

50 Se apreciará, que los compuestos de fórmula general (I) en esta invención se pueden derivar en los grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de volverse a convertir en el compuesto original *in vivo*.

La presente invención también se refiere a un proceso para la elaboración de compuestos de fórmula (I) tal como se describen anteriormente, cuyo proceso comprende

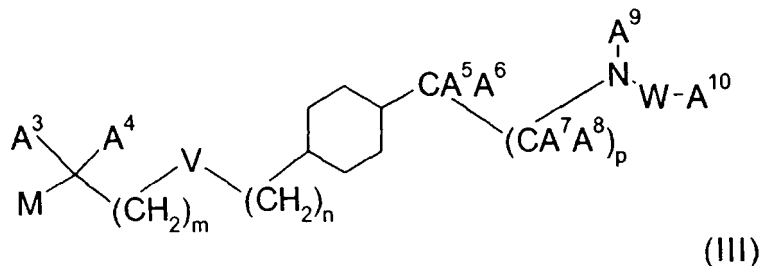
55 a) reacción de un compuesto de fórmula (II)



## ES 2 276 974 T3

con un compuesto  $(A^1, A^2, U)N-C(A^3, A^4)-(CH_2)_m-M$ , en donde V es O o S, M es mesilato, tosilato, triflato, Cl, Br o I, y U,  $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7, A^8, A^9, A^{10}, W, m, n$  y p son tal como se han definido anteriormente, o en donde HV es mesilato, tosilato, triflato, Cl, Br o I, y M es OH o SH, o

5 b) reacción de un compuesto de fórmula (III)



20 con un compuesto  $NHA^1A^2$ , en donde M es mesilato, tosilato, triflato, Cl, Br o I, y  $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7, A^8, A^9, A^{10}, V, W, m, n$  y p son tal como se han definido anteriormente,

y opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente en una sal farmacéuticamente aceptable,

25 y opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente, en donde U es un par desemparejado, en el correspondiente compuesto en donde U es O.

Las reacciones de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto  $(A^1, A^2, U)N-C(A^3, A^4)-(CH_2)_m-M$  se pueden llevar a cabo por procedimientos conocidos en el campo y descritos en el Esquema 8 en un solvente tipo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o nitrometano en presencia de una base de tipo hidruro sódico o 2,6-di-terc-butilpiridina en un rango de temperatura de por ejemplo  $0^\circ C$  a  $80^\circ C$ . Las reacciones de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de  $NHA^1A^2$  se pueden llevar a cabo por procedimientos conocidos en el campo y descritos en los ejemplos preferencialmente en solventes de tipo N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida o metanol, preferiblemente entre temperatura ambiente y  $80^\circ C$ . Un compuesto tal como se define anteriormente se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable por procedimientos conocidos en el campo tal como por un tratamiento del ácido correspondiente en un solvente de tipo etanol, metanol o diclorometano en un rango de temperaturas de por ejemplo  $-20^\circ C$  y  $+40^\circ C$ . Un compuesto tal como se define anteriormente, en donde U es un par desemparejado se puede convertir en un compuesto en donde U es O por procedimientos conocidos en el campo tal como por reacción con una mezcla del aducto peróxido de hidrógeno urea y anhídrido ftálico en diclorometano a temperatura ambiente.

40 Tal como se describe anteriormente, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden usar para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con OSC tal como hipercolesterolemia, hiperlipemia, arterioesclerosis, enfermedades vasculares, micosis, infecciones de parásitos y cálculos biliares, y/o tratamiento y/o prevención de una disminución de la tolerancia a la glucosa, diabetes, tumores y/o trastornos hiperproliferativos, preferiblemente para el tratamiento y/o prevención de hipercolesterolemia y/o hiperlipemia. Los trastornos hiperproliferativos de la piel y las enfermedades vasculares entran particularmente en consideración como trastornos hiperproliferativos.

50 La invención por lo tanto también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal como se describe anteriormente y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a compuestos tal como se definen anteriormente para su uso como sustancias terapéuticamente activas, particularmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con OSC tal como hipercolesterolemia, hiperlipemia, arterioesclerosis, enfermedades vasculares, micosis, infecciones de parásitos, cálculos biliares, tumores y/o trastornos hiperproliferativos, y/o tratamiento y/o prevención de la disminución de la tolerancia a la glucosa y diabetes, preferiblemente para el tratamiento y/o prevención de hipercolesterolemia y/o hiperlipemia.

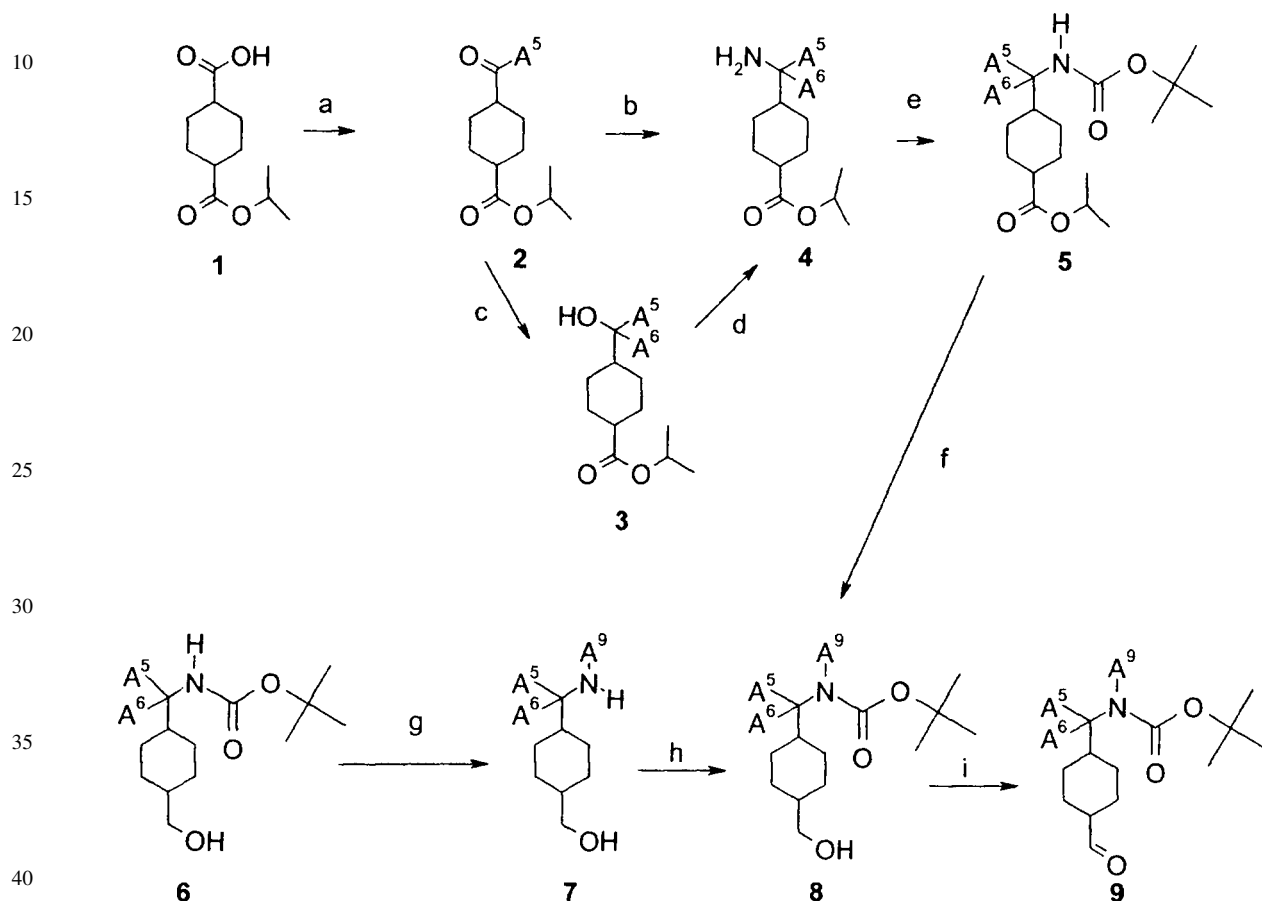
60 Además, la invención se refiere al uso de compuestos tal como se define anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con OSC tal como hipercolesterolemia, hiperlipemia, arterioesclerosis, enfermedades vasculares, micosis, infecciones de parásitos, cálculos biliares, tumores y/o trastornos hiperproliferativos, y/o tratamiento y/o prevención de disminución de la tolerancia a la glucosa y diabetes, preferiblemente para el tratamiento y/o prevención de hipercolesterolemia y/o hiperlipemia. Tales medicamentos comprenden un compuesto tal como se definen anteriormente.

65 Los compuestos de fórmula (I) se pueden elaborar por los métodos mostrados posteriormente, por los métodos dados en los ejemplos o por métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individuales son conocidos por aquellas personas entendidas en el tema. Los materiales de partida también están

comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos análogos a los métodos mostrados posteriormente o en los ejemplos o en los métodos conocidos en el campo.

5

Esquema 1



30

35

40

45

50

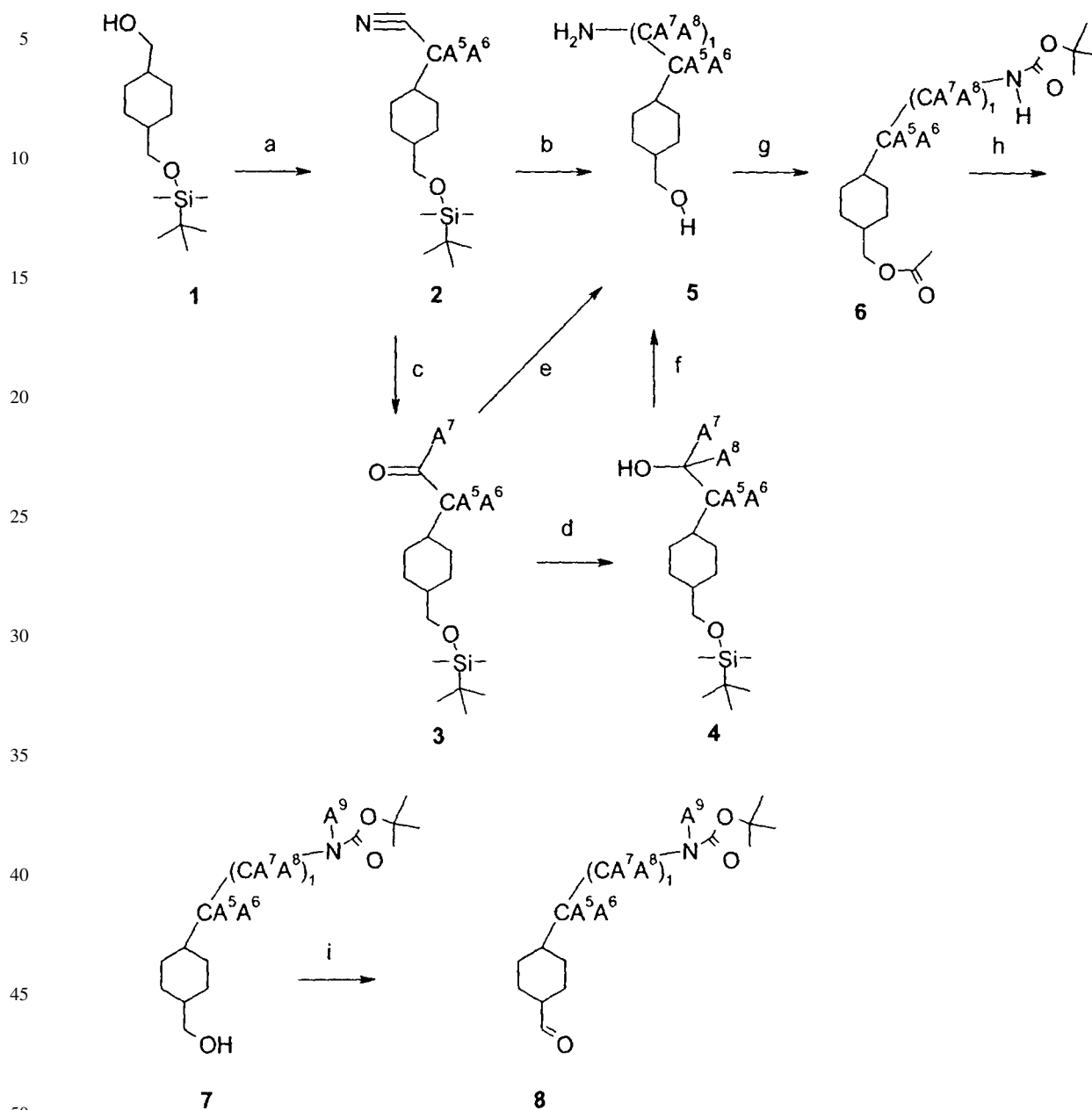
55

60

65

Se pudo obtener trans-(4-metilaminometil-ciclohexil)-metanol (7-trans con  $A^5$ ,  $A^6 = H$ ;  $A^9 = Me$ ) a partir del éster terc-butílico del ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexilmetil)-carbámico [U.S. (2000) US 6,022,969 A] por tratamiento con hidruro de aluminio litio en tetrahidrofurano entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del tetrahidrofurano (paso g). La introducción de una función protectora terc-butoxicarbonilo por tratamiento con di-terc-butildicarbonato en metanol/trietilamina entre  $-10^\circ\text{C}$  y temperatura ambiente proporcionó el compuesto 8 ( $A^5$ ,  $A^6 = H$ ;  $A^9 = Me$ ) (paso h). Los compuestos con grupos alquilo variables  $A^5$ ,  $A^6$  y  $A^9$  se prepararon a partir de ésteres monoalquílicos del ácido ciclohexano-1,4-dicarboxílico, preferiblemente monoésteres isopropílicos, por primeramente introducción del primer grupo alquilo  $A^5$  por conversión de la fracción ácido en 1 en los correspondientes cloruros de ácido y tratamiento con un di-alquil cuprato en un solvente de tipo éter o tetrahidrofurano preferiblemente a  $-78^\circ\text{C}$  (paso a). La aminación reductora de cetonas 2 con formiato de amonio y cianoborhidruro sódico en solventes de tipo metanol o etanol preferiblemente a temperatura ambiente entonces proporciona las aminas 4 con  $A^6$  igual a H (paso b). Si las cetonas 2 se tratan con un reactivo alquil-litio en presencia de tetracloruro de titanio en éter tal como se describe en Tetrahedron 42(11), 2931-2935 (1986), entonces se forman los alcoholes terciarios 3 (paso c). Los alcoholes terciarios 3 entonces reaccionan con trimetilsililazida en presencia de eterato de borontrifluoruro en un solvente de tipo benceno partiendo de las azidas tal como se describe en Tetrahedron Letters 28(51), 6513-6516 (1987); las azidas a continuación se hidrogenaron con hidrógeno gas y por ejemplo un catalizador de paladio en solventes de tipo metanol, etanol o tetrahidrofurano para dar las aminas primarias 4 (paso d). La introducción de una función protectora terc-butoxicarbonilo en la fracción amina primaria de los compuestos 4 nos lleva entonces a los compuestos 5 (paso e). Los compuestos 5 se pueden N-alquilar en la función amino primaria protegida con terc-butoxicarbonilo con un haluro de alquilo en presencia de una base de tipo hidruro sódico en un solvente de tipo N,N-dimetilformamida o acetonitrilo a temperaturas entre temperatura ambiente y  $80^\circ\text{C}$  para introducir sustituyentes  $A^9$ ; tras la reducción de la función éster con por ejemplo hidruro de aluminio litio en solventes de tipo tetrahidrofurano a temperaturas entre  $-50^\circ\text{C}$  y temperatura ambiente, se obtuvieron los compuestos 8 (paso f). Los compuestos 8 se oxidaron a continuación para dar los correspondientes aldehídos 9 usando por ejemplo condiciones de Swern: cloruro de oxalilo/dimetilsulfóxido/trietilamina en diclorometano,  $-78^\circ\text{C}$  hasta temperatura ambiente (paso i).

Esquema 2

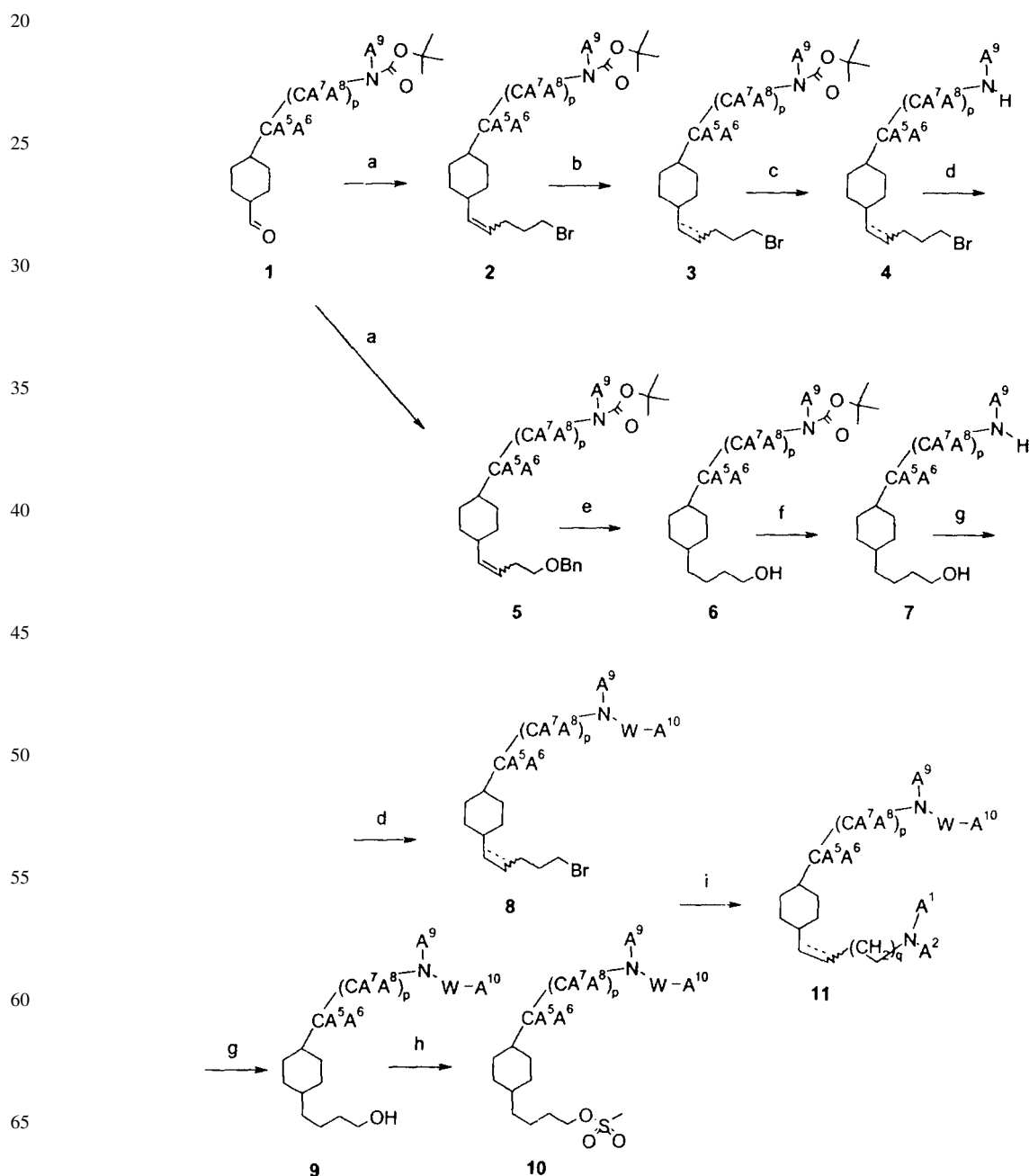


Los compuestos [4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohexil]-metanol 1 se prepararon a partir de los correspondientes bis-hidroximetil ciclohexano derivados por tratamiento con un equivalente de n-butil litio en tetrahidrofurano a  $-78^{\circ}\text{C}$  seguido de un equivalente de terc-butil-dimetil-clorosilano a  $-65^{\circ}\text{C}$  hasta temperatura ambiente. La mesilación de [4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohexil]-metanoles 1 (cloruro de metanosulfonilo en diclorometano y trietilamina a  $0-10^{\circ}\text{C}$ ) proporciona los correspondientes metanosulfonatos, que son tratados con cianuro de sodio en N,N-dimetilformamida a  $80^{\circ}\text{C}$  para dar los compuestos ciano 2 con  $A^5, A^6$  siendo iguales a hidrógeno (paso a). La reducción directa de los compuestos ciano 2 por ejemplo por hidrogenación con un catalizador de platino en metanol ácido proporcionó las aminas primarias 5 con  $A^5, A^6, A^7$  y  $A^8$  siendo hidrógeno y sin la función protectora terc-butil-dimetil-sililo (paso b). De forma alternativa, los grupos alquilo  $A^5$  y/o  $A^6$  se pueden introducir en los compuestos ciano 2 por tratamiento con una base de tipo terc-butóxido potásico o hidruro sódico de tipo tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano seguido de la adición de uno o secuencialmente dos haluros de alquilo diferentes, una reacción preferiblemente realizada entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $80^{\circ}\text{C}$ . Los compuestos mono y/o dialquilo ciano 2 se pueden reducir a compuestos 5 tal como se describe anteriormente (paso b). De forma alternativa, los compuestos ciano 2 pueden reaccionar con reactivos alquílicos de Grignard en solventes de tipo éter o tetrahidrofurano entre  $0^{\circ}\text{C}$  y la temperatura de reflujo del solvente para formar las correspondientes alquilo cetonas 3 (paso c). La aminación reductora de las cetonas 3 con formiato de amonio y cianobrohidruro sódico en solventes de tipo metanol o etanol preferiblemente a temperatura

## ES 2 276 974 T3

ambiente seguido de la eliminación de la función protectora terc-butil-dimetil-sililo del ácido fluorhídrico acuoso en una mezcla agua/acetonitrilo a temperatura ambiente proporcionó las aminas 5 con A<sup>8</sup> siendo H (paso e). El tratamiento de las cetonas 3 con un segundo reactivo alquílico de Grignard bajo condiciones similares a aquellas que se acaban de describir proporcionan alcoholes terciarios 4 (paso d). Los alcoholes terciarios 4 entonces reaccionan con trimetilsililazida en presencia de un eterato de borotri fluoruro en un solvente de tipo benceno para formar la correspondiente azida tal como se describe en Tetrahedron Letters 28(51), 6513-6516 (1987) y la azida se hidrogena con hidrógeno gas y por ejemplo un catalizador de paladio en solventes de tipo metanol, etanol o tetrahydrofurano para dar las aminas primarias 5 sin la función protectora terc-butil-dimetil-sililo, que se pierde bajo condiciones de formación de azidas (paso f). El tratamiento de los amino-alcoholes 5 primero con di-terc-butil-dicarbonato en diclorometano en presencia de trietilamina seguido de anhídrido acético y piridina en diclorometano proporcionó los compuestos di-protectados 6 (paso g). Los compuestos 6 pueden ser N-alkilados en la función amino primaria protegida con terc-butoxicarbonilo con un haluro de alquilo en presencia de una base de tipo hidruro sódico en un solvente de tipo N,N-dimetilformamida o acetonitrilo a unas temperaturas entre temperatura ambiente y 80°C para introducir lo sustituyentes A<sup>9</sup> y dar, tras la escisión básica de la función acetato, los hidroxi compuestos primarios 7 (paso h). Los hidroxi compuestos primarios 7 se pueden oxidar a continuación para dar los correspondientes aldehídos 8 usando por ejemplo condiciones de Swern: cloruro de oxalilo/dimetilsulfóxido/trietilamina en diclorometano, -78°C hasta temperatura ambiente (paso i).

Esquema 3



## ES 2 276 974 T3

Los aldehídos 1 experimentan las reacciones de Wittig con una variedad de haluros. Así, el tratamiento con sales de (benciloxialquil o haloalquil)trifenilfosfonio, por ejemplo bromuro de 4-(bromobutil)trifenilfosfonio o bromuro de 3-benciloxipropil)trifenilfosfonio, preferiblemente con carbonato potásico molido finamente como base en solventes de tipo 2-metil-2-butanol o terc-amil alcohol a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes, proporcionando los ésteres terc-butílicos del ácido [4-(5-bromo-(E,Z)-pent-1-enil)-ciclohexilalquil]-alquil-carbámico 2 o ésteres terc-butílicos del ácido [4-(4-benciloxi-(E,Z)-but-1-enil)-ciclohexilalquil]-alquil-carbámico 5 (paso a). Opcionalmente, el doble enlace presente se puede reducir por hidrogenación proporcionando los compuestos 3 y 6 (paso b y e). Si la función benciloxilo ha estado presente en la sal de fosfonio y la correspondiente olefina, entonces, la eliminación hidrogenolítica del grupo bencilo reduce el doble enlace al mismo tiempo (paso e). Tras la eliminación de la función protectora terc-butoxicarbonilo con ácido (pasos c y f), los correspondientes compuestos amina 4 y 7 se convirtieron en los compuestos 8 y 9 portando los grupos  $\text{NA}^9\text{WA}^{10}$  mediante los siguientes procedimientos (pasos d y g):

a)  $\text{NA}^9\text{WA}^{10}$ = Sulfonamidas o carbamatos: tratamiento con un cloruro de aril-sulfonilo o con un cloroformiato de arilo preferiblemente en presencia de diisopropil-etilamina, carbonato potásico, tetrahidrofurano y agua entre  $-10^\circ\text{C}$  y temperatura ambiente.

b)  $\text{NA}^9\text{WA}^{10}$ = Tiocarbamatos: Las aminas pueden reaccionar con  $\text{A}^{10}\text{OCSCl}$  en solventes de tipo dioxano, diclorometano o tetrahidrofurano en presencia de una base de tipo diisopropil-etilamina o carbonato potásico acuoso.

c)  $\text{NA}^9\text{WA}^{10}$ = Ureas: Las aminas pueden reaccionar con isocianato en dioxano a temperatura ambiente.

d)  $\text{NA}^9\text{WA}^{10}$ = Tioureas: Las aminas pueden reaccionar con isotiocianato en dioxano a temperatura ambiente.

e)  $\text{NA}^9\text{WA}^{10}$ = Amidas: Las aminas pueden reaccionar con  $\text{A}^{10}\text{COCl}$ /base de Huenig en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{A}^{10}\text{COOH}/\text{EDCI}/\text{DMAP}$  (vía formación del anhídrido simétrico, y a continuación adición de la amina de partida a  $-10^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente) o alternativamente con  $\text{A}^{10}\text{COOH}/\text{EDCI}/\text{DMAP}$  o  $\text{A}^{10}\text{COOH}/\text{base de Huenig}$  o  $\text{NMM}/\text{EDCI}/\text{HOBT}$  en DMF, dioxano o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente.

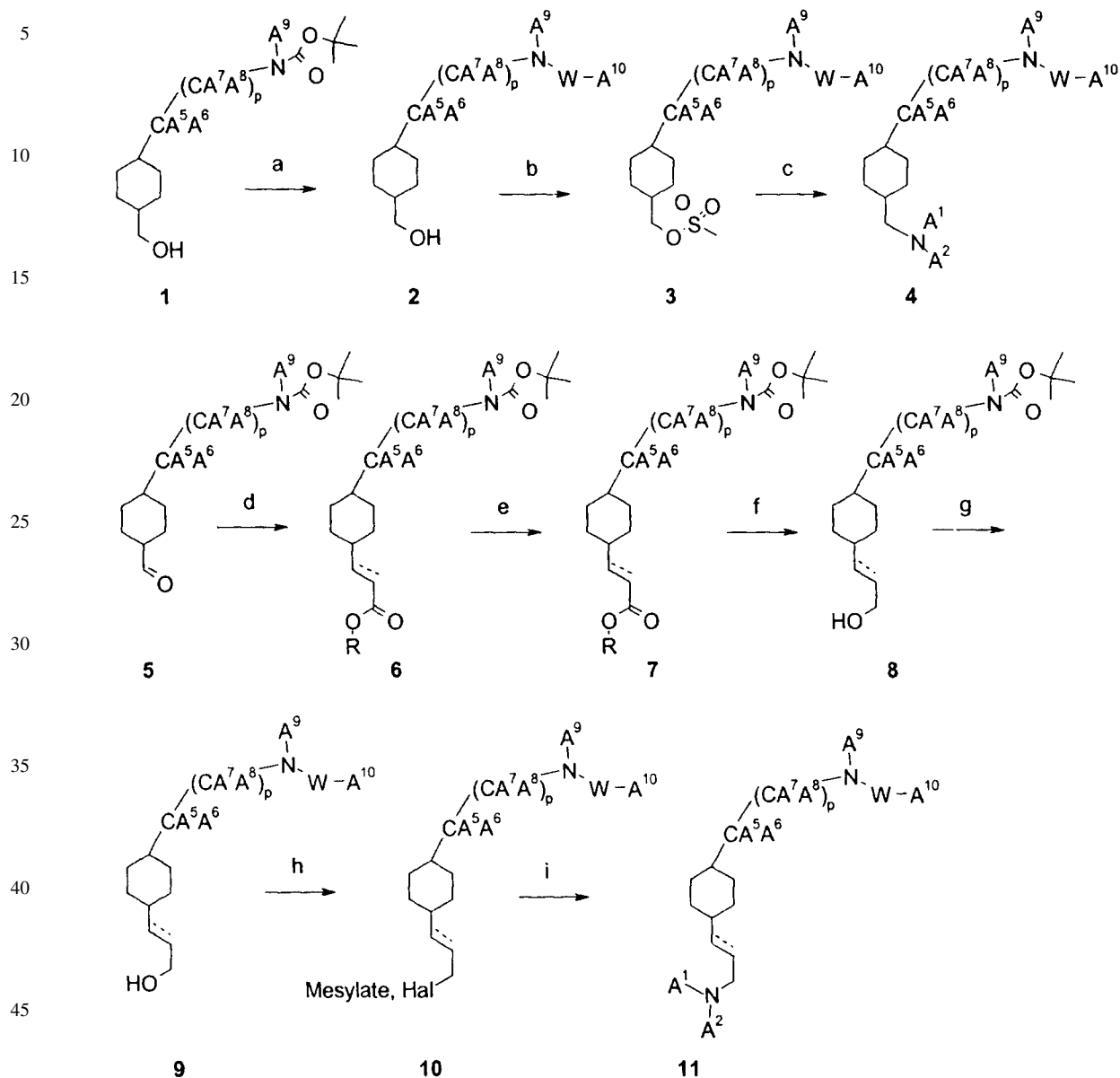
f)  $\text{NA}^9\text{WA}^{10}$ = Sulfamidas: Las aminas pueden reaccionar con cloruros de sulfamoilo en dioxano en presencia de un exceso de trietilamina. Los cloruros de sulfamoilo se pueden preparar a partir de  $\text{A}^{10}\text{NH}_2$  y ácido clorosulfónico en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$  hasta temperatura ambiente seguido de reacción con  $\text{PCl}_5$  en tolueno a  $75^\circ\text{C}$ . De forma alternativa, los cloruros de sulfamoilo se pueden sintetizar en acetonitrilo con  $\text{A}^{10}\text{NH}_2$  y cloruro de sulfurilo a  $0^\circ\text{C}$  hasta  $65^\circ\text{C}$ .

Los compuestos 9, que contienen una función hidroxilo, se convierten en los correspondientes metanosulfonatos por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano y trietilamina a  $0-10^\circ\text{C}$  (paso h).

La aminación de los haluros 8 y metanosulfonatos 10 con aminas  $\text{A}^1\text{A}^2\text{NH}$  se realiza preferiblemente en N,N-dimetilacetamida o en N,N-dimetilformamida, entre temperatura ambiente y  $80^\circ\text{C}$ , o en metanol y opcionalmente 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno a temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo y obtener los compuestos amina finales 11 ( $q = 1$  ó  $2$ ) (paso i). Las aminas 11 pueden opcionalmente convertirse en una sal o en los N-óxidos usando una mezcla del aducto peróxido de hidrógeno urea y anhídrido ftálico a temperatura ambiente. En el caso que  $\text{A}^1\text{A}^2\text{N}$  (U ausente) signifique imidazol-1-ilo, entonces la transformación de los haluros 8 y metanosulfonatos 10 se realiza con imidazol, hidruro sódico en un solvente de tipo N,N-dimetilformamida preferiblemente a temperaturas entre  $0^\circ\text{C}$  y temperatura ambiente. Si  $\text{A}^1 = \text{H}$ , las fracciones heteroaromáticas  $\text{A}^1$  se pueden introducir en los compuestos 11 por tratamiento con halo heteroaromáticos en presencia de base de Huenig en N,N-dimetilformamida entre temperatura ambiente y  $100^\circ\text{C}$  (Ger. Offen. (1990), DE3905364 A1). De forma alternativa se pueden usar condiciones de Buchwald por ejemplo  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 2-(diciclohexilfosfino) bifenilo,  $\text{NaOtBu}$  en tolueno (John P. Wolfe, Hiroshi Tomori, Joseph P. Sadighi, Jingjun Yin, y Stephen L. Buchwald, J. Org. Chem., 65 (4), 1158 -1174, 2000).

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 4



Los alcoholes primarios 1 se trataron con cloruro de hidrógeno en dioxano a temperatura ambiente para eliminar la función protectora terc-butoxicarbonilo; la amina primaria o secundaria así formada se convirtió en los grupos  $NA^9WA^{10}$  tal como se describe en el Esquema 3 (paso a). La conversión de los alcoholes primarios 2 en los correspondientes metanesulfonato ésteres 3 se puede realizar tal como se describe anteriormente (paso b). La transformación de los metanesulfonatos 3 en los compuestos finales 4 se realizan entonces tal como se describe en el Esquema 3 (paso c).

Los aldehídos 5 reaccionan con ésteres del ácido (trifenil-fosforanilideno)-acético en diclorometano o tolueno entre temperatura ambiente y  $110^\circ C$  para dar los correspondientes compuestos ésteres insaturados 6 (paso d). Opcionalmente, el doble enlace en los compuestos éster insaturados 6 se pueden hidrogenar usando un catalizador de paladio en un solvente de tipo metanol o etanol preferiblemente a temperatura ambiente (paso e). A continuación, la función éster se puede reducir usando hidruro de aluminio litio o hidruro de aluminio diisobutilo en tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano a temperaturas entre  $-78^\circ C$  y la temperatura de reflujo de los solventes proporcionando los compuestos alcoholes primarios 8 (paso f). La eliminación de la función protectora terc-butoxicarbonilo con ácido y tratamiento de los correspondientes compuestos amino tal como se describe en el Esquema 3 proporciona los correspondientes compuestos 9 portando grupos  $NA^9WA^{10}$  (paso g). Los compuestos de alcoholes primarios 9 se transforman entonces en los correspondientes ésteres de metanesulfonato 10 tal como se describe anteriormente (paso h), un proceso que

ES 2 276 974 T3

lleva a las mezclas de ésteres de metanosulfonato y cloruros o cloruros puros, si el doble enlace aún está presente. La transformación de ésteres de metanosulfonato, mezclas de ésteres de metanosulfonato y cloruros o cloruros puros 10 en los compuestos finales 11 se realiza entonces tal como se describe en el Esquema 3.

5

Esquema 5

10

15

20

25

30

35

40

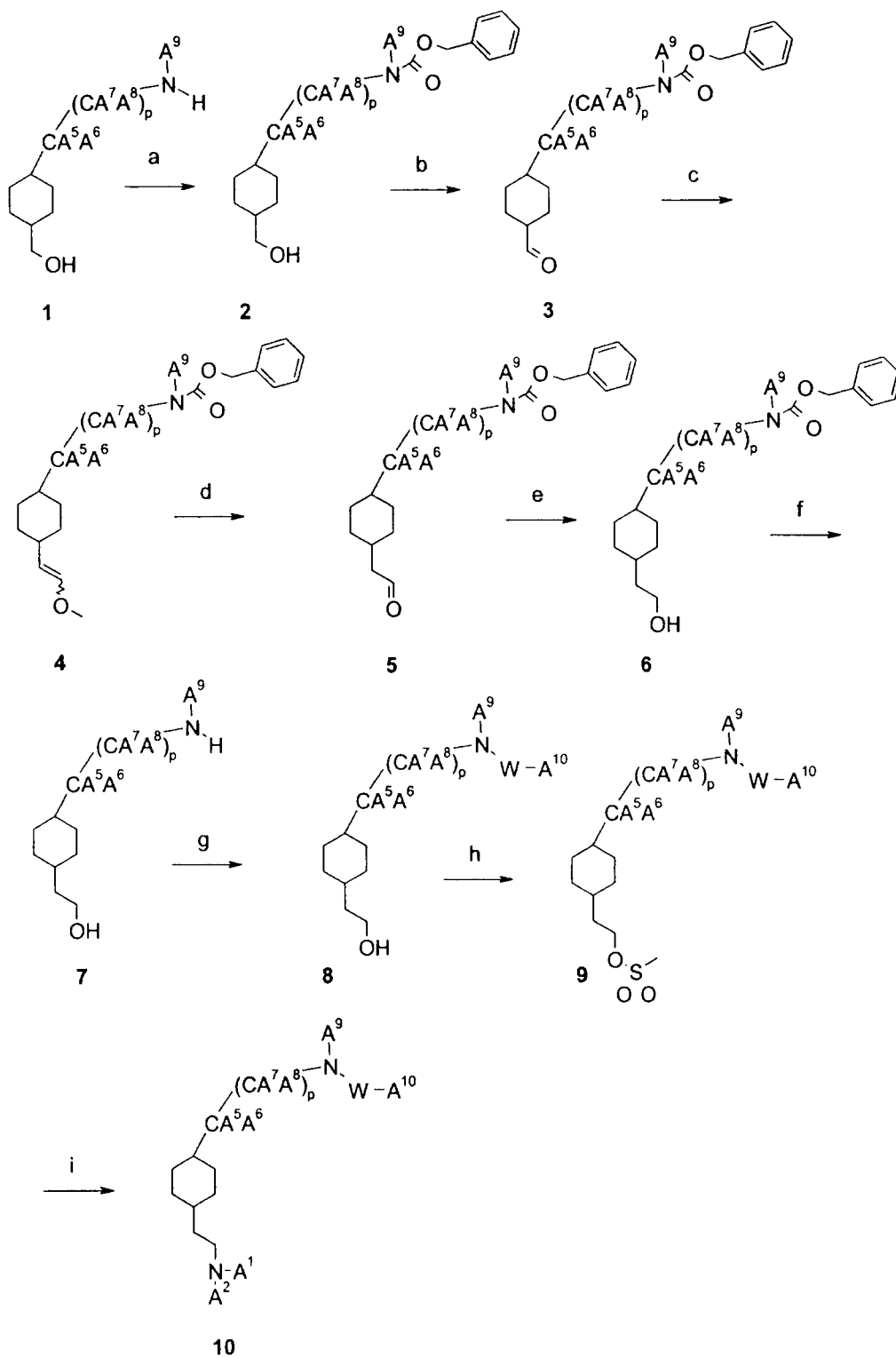
45

50

55

60

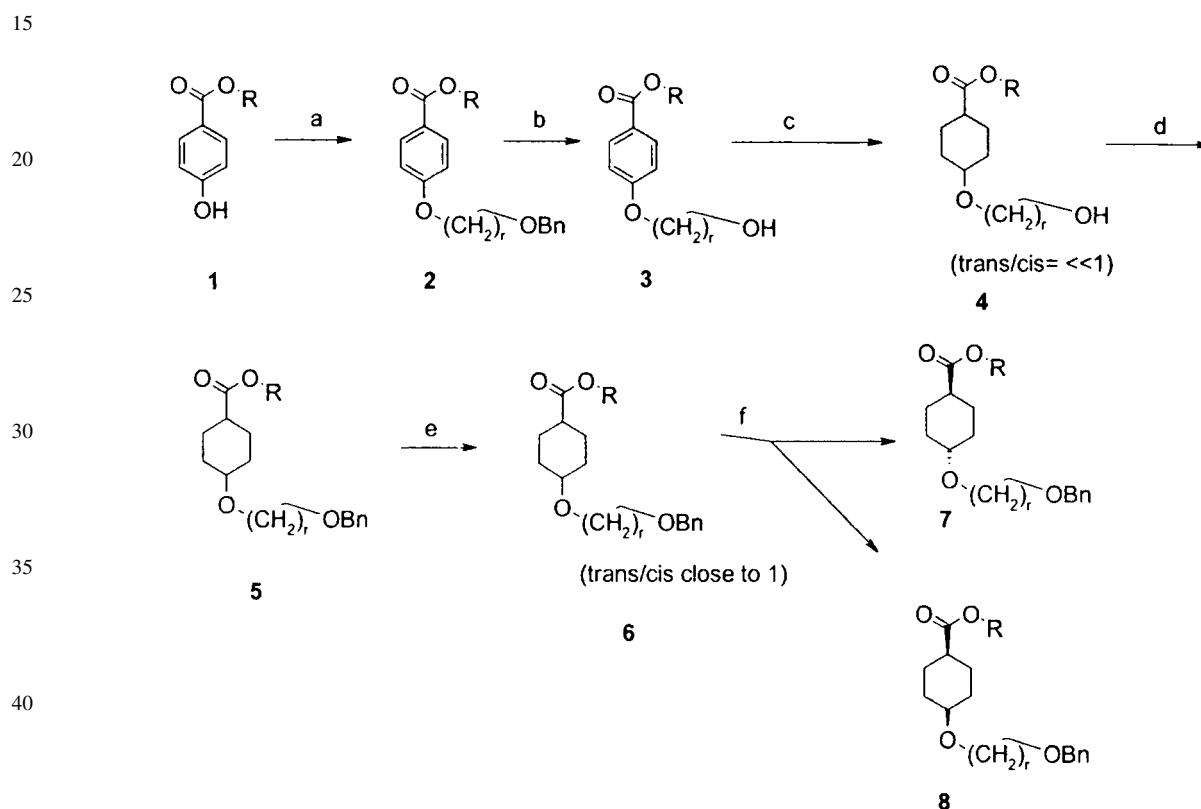
65



## ES 2 276 974 T3

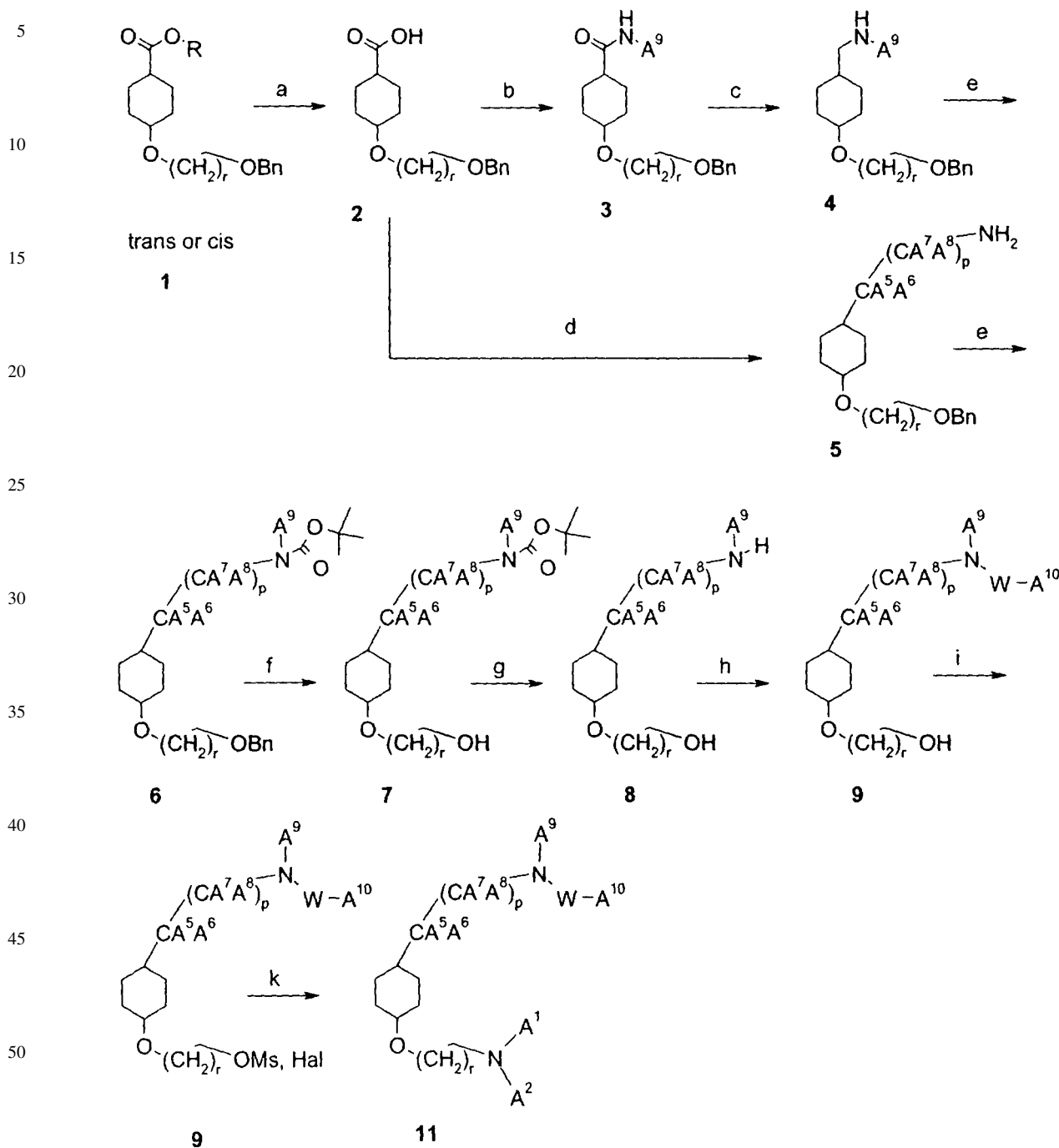
Los aminoalcoholes 1 se pueden proteger en la función amino por ejemplo por tratamiento con N-(benciloxi-carboniloxi)-succinimida en metanol para dar los análogos Z-protectados 2 (paso a). Los análogos Z-protectados 2 se oxidan a continuación para dar los correspondientes aldehídos 3 usando por ejemplo las condiciones de Swern: cloruro de oxalilo/dimetilsulfóxido/trietilamina en diclorometano, -78°C hasta temperatura ambiente (paso b). La reacción de Wittig con cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio y terc-butolato potásico en tetrahidrofurano, preferiblemente entre -10°C y temperatura ambiente, proporciona los enol éteres 4 (paso c) y tras la hidrólisis con ácido clorhídrico 2N acuoso en tetrahidrofurano aldehídos 5 (paso d). La reducción a los alcoholes primarios 6 con borhidruro sódico en metanol seguido de la eliminación hidrolítica de la función Z-protectora proporcionando entonces los alcoholes primarios 7 (paso e y f), que se convierten en los compuestos amino 10 tal como se describe para los aminoalcoholes 7 en el Esquema 3 (pasos g, h, i).

Esquema 6



Los ésteres del ácido 4-(hidroxi-alcoxi)-benzoico 3 se pueden preparar a partir de los ésteres del ácido 4-hidroxi-benzoico 1 por varios métodos bien conocidos, por ejemplo la formación de éteres de Mitsunobu (dietil-azo-dicarboxilato, trifenilfosfina en tetrahidrofurano entre -10°C y la temperatura de reflujo del tetrahidrofurano) con un dihidroxi-alcano mono-bencil protegido ( $r = 2-8$ ) y a continuación desprotección (hidrogenólisis con hidrógeno gas y un catalizador de paladio en metanol a temperatura ambiente) o por alquilación directa con un bromo- o cloro-hidroxi alcano apropiado en presencia de una base de tipo carbonato potásico en solventes del tipo acetona, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida entre temperatura ambiente y 100°C (pasos a y b). La hidrogenación catalítica de los ésteres del ácido 4-(hidroxi-alcoxi)-benzoico 3 usando un catalizador de rodio e hidrógeno gas a temperaturas entre temperatura ambiente y 80°C y presiones de hidrógeno entre presión normal y 20 bar en solventes de tipo etanol o metanol y opcionalmente una base terciaria de tipo trietilamina proporcionando mezclas de cis y trans ésteres del ácido 4-(hidroxi-alcoxi)-ciclohexano carboxílico 4 con una fuerte preferencia por los isómeros cis (paso c). La isomerización a una mezcla cis/trans cercana a 1:1 se puede obtener tras la reintroducción del grupo bencilo (por ejemplo con 2,2,2-tricloro-acetimidato de bencilo, ácido trifluoroacético en diclorometano/ciclohexano a temperatura ambiente, paso d) tratando el enolato formado con diisopropilamida de litio a -78°C en tetrahidrofurano por tratamiento con metanol a la misma temperatura (paso e). Esta mezcla de cis y trans ésteres del ácido 4-(benciloxi-alcoxi)-ciclohexano carboxílico 6 se pueden separar por cromatografía en los isómeros cis y trans puros 8 y 7 (paso f).

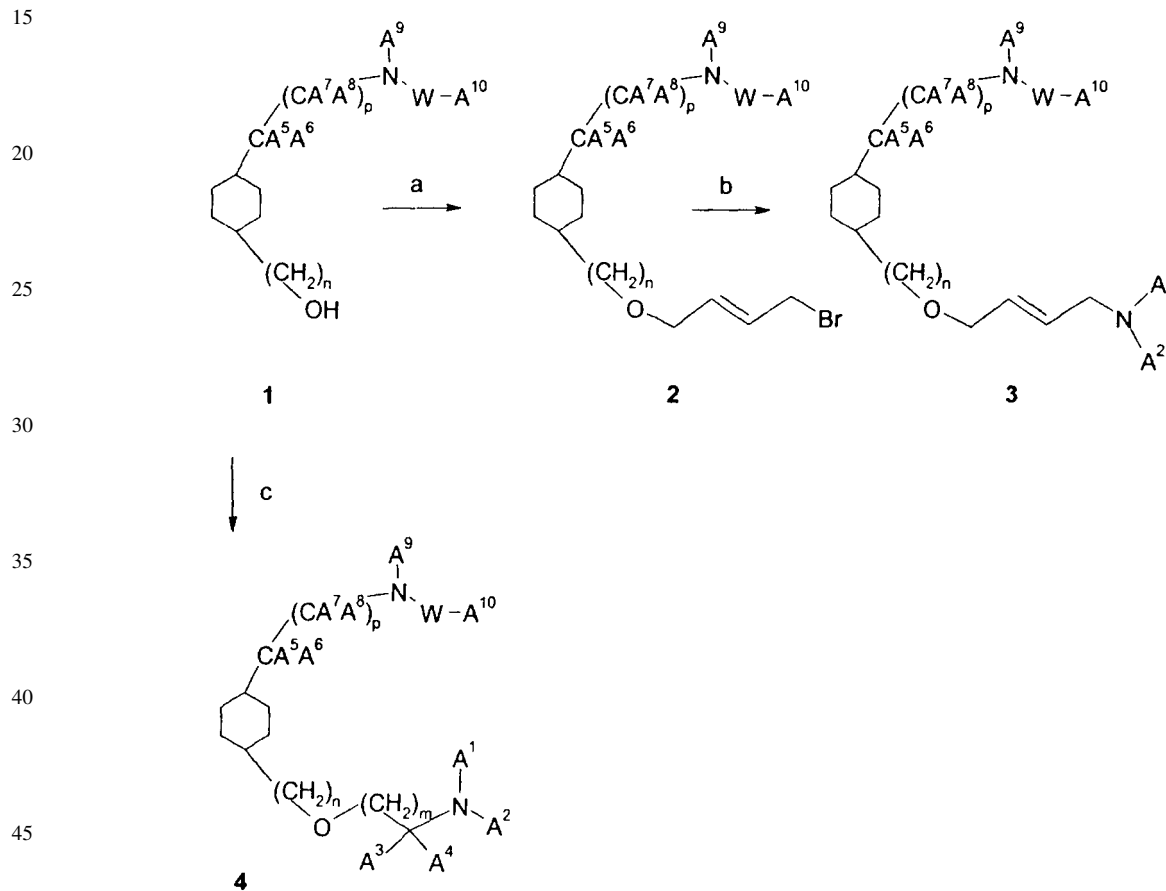
Esquema 7



Los ésteres cis o trans del ácido 4-(benciloxi-alcoxi)-ciclohexano carboxílico puros 1 se pueden convertir en las correspondientes N-alquil amidas 3 por procedimientos bien conocidos de saponificación y formación de amida vía el correspondiente cloruro de ácido como intermediario (pasos a y b). Las N-alquil amidas 3 se pueden reducir entonces a las N-alquil aminas correspondientes 4 con hidruro de aluminio litio en tetrahidrofurano entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del tetrahidrofurano (paso c). Opcionalmente, una función protectora terc-butoxicarbonilo se puede introducir con di-terc-butil-dicarbonato como reactivo antes de la eliminación de la función benciloxilo (pasos e y f). Los compuestos 5 con una cadena de dos carbonos entre el anillo de ciclohexano y la función amino y/o sustituyentes A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup>, A<sup>8</sup> diferentes de hidrógeno se prepararon a partir de ácido carboxílico 2 tal como se describe en los Esquemas 1 y 2: i) los ácidos carboxílicos 2 se modificaron de forma análoga a los procedimientos descritos para los ácidos carboxílicos 1 en el Esquema 1; o ii) los ácidos carboxílicos 2 se reducen a los correspondientes alcoholes primarios con un complejo boro-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano entre -10°C y la temperatura de reflujo del tetrahidrofurano y entonces transformándolo de forma análoga a la de los procedimientos descritos para los hidroxi

metil compuestos 1 en el Esquema 2, llevando a las aminas primarias 5 (paso d). Tras la introducción de una función protectora terc-butoxicarbonilo en las aminas primarias 4 y 5, la función nitrógeno protegida con terc-butoxicarbonilo se puede alquilar tal como se describe anteriormente proporcionando los compuestos 6 (paso e). La eliminación hidrogenolítica de la función bencilo y la eliminación de la función protectora terc-butoxicarbonilo bajo condiciones ácidas proporcionó los compuestos amino alcohol cis o trans 8 (pasos f y g). Los compuestos amino alcohol cis o trans 8 se convirtieron a continuación en los análogos 9 llevando un grupo  $NA^9WA^{10}$  tal como se describe en el Esquema 3 (paso h). La conversión de los alcoholes primarios 9 en los correspondientes ésteres metanosulfonato 10 entonces se realizó tal como se describe anteriormente (paso i). La transformación de los ésteres de metanosulfonato 10 en los compuestos finales 11 se lleva a cabo tal como se describe en el Esquema 3 (paso k).

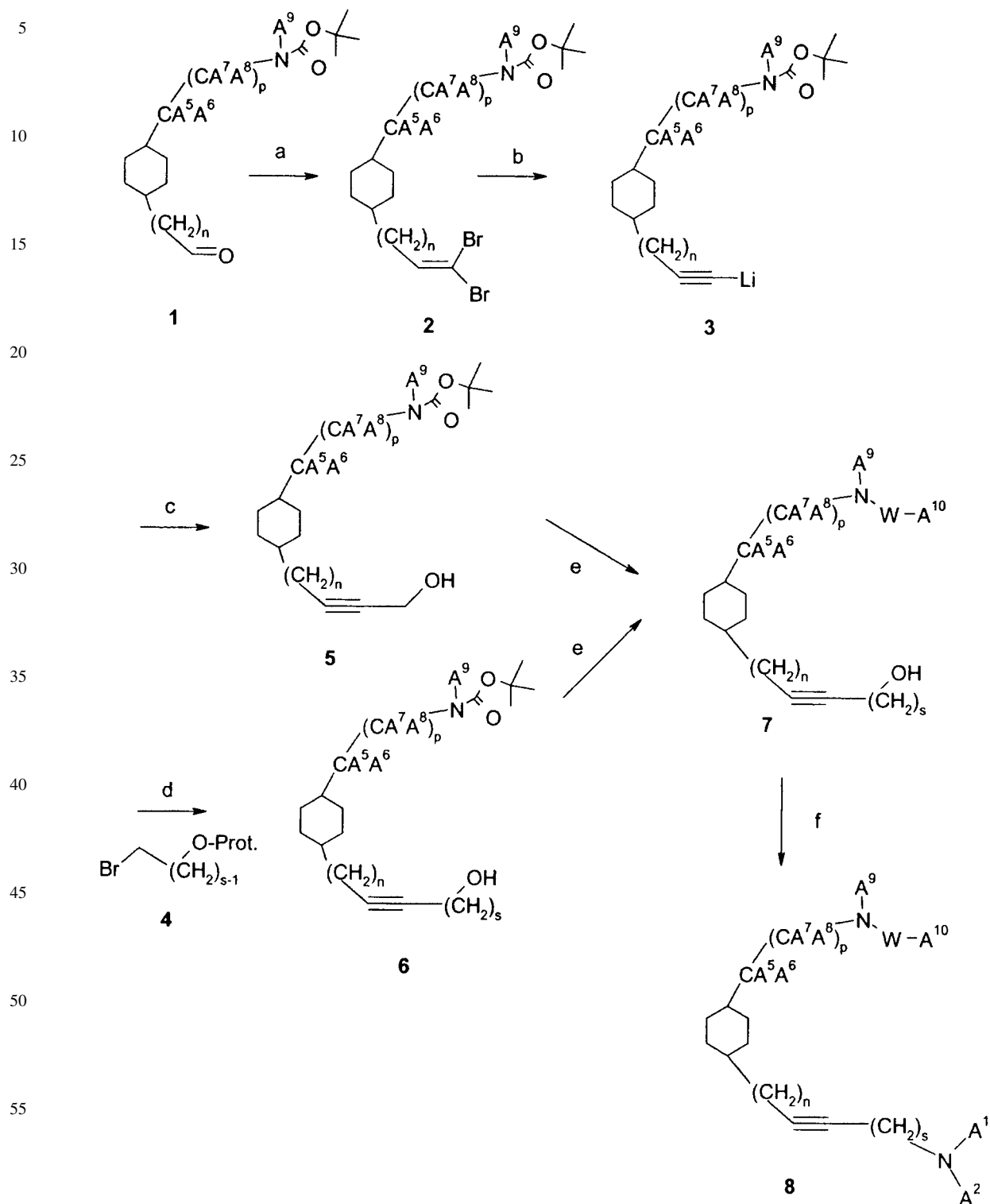
Esquema 8



Los alcoholes primarios 1 reaccionan con 1,4-dibromo-2-buteno en una mezcla agitada enérgicamente de diclorometano e hidróxido sódico 50% p/p en presencia de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio preferiblemente a temperatura ambiente para proporcionar los bromuros 2 (paso a). La transformación de los bromuros 2 en los compuestos finales 3 se lleva a cabo entonces tal como se describe en el Esquema 3 (paso b).

Los alcoholes primarios 1 se convierten en las aminas 4 por unión del fragmento pre-ensamblado  $A^1A^2NC(A^3A^4)(CH_2)_m-OH$ , que se puede sintetizar por métodos conocidos (paso c): Los alcoholes primarios 1 primero se convierten en los correspondientes metanosulfonatos; fragmentos  $A^1A^2NC(A^3A^4)(CH_2)_m-OH$  se trataron con hidruro sódico en N,N-dimetilformamida a 0°C hasta temperatura ambiente, entonces, se añadieron los metanosulfonatos y la condensación se llevó a cabo entre 0°C y 80°C para dar las aminas 4. De forma alternativa, los alcoholes primarios 1 se convirtieron en los correspondientes triflatos (con anhídrido trifluorometansulfónico/2,6-di-terc-butilpiridina en diclorometano a 0°C). Estos triflatos entonces reaccionaron *in situ* con alcoholes  $A^1A^2NC(A^3A^4)(CH_2)_m-OH$  en presencia de 2,6-di-terc-butilpiridina como base en nitrometano a temperatura ambiente hasta 60°C para proporcionar las aminas 4 [siguiendo un procedimiento de Belostotskii, Anatoly M.; Hassner, Alfred. *Synthetic methods*. 41. Etherification of hydroxysteroids via triflates. *Tetrahedron Lett.* (1994), 35(28), 5075-6].

Esquema 9



Los aldehídos 1 se pueden tratar con trifenilfosfina, tetrabromometano y trietilamina en diclorometano a 0°C hasta temperatura ambiente para obtener 2,2-dibromo-vinil derivados 2 (paso a). La reconfiguración con n-buil-litio (ca 1,6 M en hexano) en tetrahydrofurano a -78°C, seguido de la reacción con formaldehído (-78°C hasta temperatura ambiente) proporcionó los propargil alcoholes 5 [paso b y c; siguiendo las condiciones descritas en: Marshall, James A.; Bartley, Gary S.; Wallace, Eli M. Total Synthesis of the Pseudopterane (-)-Kallolide B, the Enantiomer of Natural (+)-Kallolide B. J. Org. Chem. (1996), 61(17), 5729-5735; y Baker, Raymond; Boyes, Alastair L.; Swain, Christopher J.

## ES 2 276 974 T3

Synthesis of talaromycins A, B, C, and E. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1990), (5), 1415-21]. Para cadenas laterales largas, la reconfiguración se realiza con n-butil litio (ca 1,6 M en hexano) en tetrahidrofurano a -78°C tal como anteriormente, seguido de la adición de un co-solvente tal como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona y reacción con w-bromo-alcoholes O-prottegidos 4 (s= 2-7) (paso b y d; por ejemplo 1-bromo- $\gamma$ -tetrahidropiraniolxialcano) para dar tras la eliminación de la función O-prottegida (por ejemplo con p-toluenosulfonato de piridina en metanol a temperatura ambiente hasta 50°C) compuestos 6. La conversión de compuestos 5 y 6 en compuestos finales 8 se puede realizar tal como se describe en el Esquema 3 (pasos e y f).

Los siguientes ensayos se realizaron con el fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula I y sus sales.

### *Inhibición de 2,3-oxidoescualeno-lanosterol ciclasa (OSC) microsomal de hígado humano*

Los microsomas del hígado de un voluntario sano se prepararon en un tampón de fosfato sódico (pH 7,4). La actividad de OSC se midió en el mismo tampón, que también contenía 1 mM EDTA y 1 mM ditiotreitól. Los microsomas se diluyeron a 0,8 mg/ml de proteína en tampón fosfato en frío. El [ $^{14}$ C]R,S-monooxidoescualeno seco (MOS, 12,8 mCi/mmol) se diluyó a 20 nCi/ $\mu$ l con etanol y se mezcló con tampón fosfato-1% BSA (albumina de suero bovino). Una solución estoc de 1 mM de sustancia a ensayar en DMSO se diluyó a la concentración deseada con tampón fosfato-1% BSA. Se mezclaron 40  $\mu$ l de microsomas con 20  $\mu$ l de la solución de la sustancia a ensayar y la reacción empezó a continuación por 20  $\mu$ l de la solución [ $^{14}$ C]R,S-MOS. Las condiciones finales fueron: 0,4 mg/ml de proteínas microsomas y 30  $\mu$ l de [ $^{14}$ C]R,S-MOS en tampón fosfato, pH 7,4, conteniendo 0,5% albúmina, DMSO <0,1% y etanol <2%, en un volumen total de 80  $\mu$ l.

Tras 1 hora a 37°C la reacción se paró por la adición de 0,6 ml de 10% KOH-metanol, 0,7 ml de agua y 0,1 ml de hexano:éter (1:1, v/v) que contiene 25  $\mu$ g de MOS no radioactivo y 25  $\mu$ g de lanosterol como vehículos. Tras agitar, se añadió 1 ml de hexano:éter (1:1, v/v) a cada tubo de ensayo, éstos se agitaron de nuevo y entonces se centrifugó. La fase superior se transfirió a un tubo de ensayo de vidrio, la fase inferior se extrajo de nuevo con hexano:éter y se combinó con el primer extracto. El extracto completo se evaporó a sequedad con nitrógeno, el residuo se suspendió en 50  $\mu$ l de hexano:éter y se aplicaron a una placa de gel de sílice. La separación cromatográfica se efectuó en hexano:éter (1:1, v/v) como eluyente. Los valores R<sub>f</sub> para el sustrato MOS y el producto lanosterol fueron 0,91 y 0,54 respectivamente. Tras secar, el MOS radiactivo y el lanosterol se observaron en la placa de gel de sílice. La proporción de MOS a lanosterol se determinó a partir de las bandas radioactivas con el fin de determinar el rendimiento de la reacción y la inhibición OSC.

El ensayo se realizó por un lado con una concentración de sustancia a ensayar constante de 100nM y se calculó el porcentaje de inhibición OSC en los controles. Los compuestos más preferidos de la presente invención exhiben inhibiciones superiores al 50%. Además, el ensayo se realizó con diferentes concentraciones de la sustancia a ensayar y a continuación se calcularon los valores IC<sub>50</sub>, esto es la concentración requerida para reducir la conversión de MOS en lanosterol en un 50% del valor del control. Los compuestos preferidos de la presente invención exhibieron valores IC<sub>50</sub> de 1 nM a 10  $\mu$ M, preferiblemente de 1 - 100 nM.

Los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Éstos se pueden administrar, por ejemplo, de forma oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, de forma parenteral, por ejemplo en forma de soluciones inyectables o infusiones, o de forma tópica, por ejemplo en forma de pomadas, cremas o aceites. Se prefiere la administración oral.

La producción de preparaciones farmacéuticas se puede efectuar de un modo que será familiar a cualquier persona entendida en el campo llevando los compuestos descritos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales vehículos líquidos o sólidos terapéuticamente compatibles, no tóxicos e inertes y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Los materiales vehículos apropiados no son sólo materiales vehículos inorgánicos, sino que también pueden ser materiales vehículos orgánicos. Así, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales se pueden usar como materiales vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Los vehículos apropiados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semi-sólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, no obstante, se puede dar el caso de que no se requiriera el uso de vehículos, en el caso de cápsulas de gelatina blandas). Los materiales vehículos apropiados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Los materiales vehículo apropiados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales vehículos apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-líquidos o líquidos. Los materiales vehículos apropiados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esterolés, polietilenglicolés y derivados de celulosa.

## ES 2 276 974 T3

Los usuales estabilizantes, conservantes, agentes emulsionantes y humectantes, agentes de mejora de la consistencia, agentes aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes entran en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

5 La dosis de los compuestos de fórmula I pueden variar en amplios límites dependiendo de la enfermedad a controlar, la edad y las condiciones individuales del paciente y el modo de administración, y será, por supuesto, ajustada a los requerimientos individuales en cada caso en particular. Para los pacientes adultos entra en consideración una dosis diaria de alrededor de 1 a 1000 mg, especialmente alrededor de 1 a 100 mg. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el perfil farmacocinético preciso el compuesto se podrá administrar con una o varias unidades de dosis  
10 diarias, por ejemplo en 1 a 3 dosis unitarias.

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

15 Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la presente invención en más detalle. Éstos, no obstante, no intentan de ningún modo poner límites a ésta.

### Ejemplos

#### 20 *Observaciones Generales*

Todas las reacciones se realizaron bajo argón.

#### 25 Ejemplo 1

##### 1.1

2,90 g (11,0 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexilmetil)-carbámico [U.S. (2000) US 6,022,969 A] disueltos en 15 ml de tetrahidrofurano se añadieron lentamente a una suspensión de 0,92 g de hidruro de aluminio litio en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción entonces se agitó a 50°C durante 4 horas, se enfrió a 0°C, se trató con 2 g de hielo, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min., se diluyó con acetato de etilo, se secó en sulfato magnésico, se filtró y evaporó. Así, se obtuvo el trans-(4-metilaminometil-ciclohexil)-metanol bruto [MS: 158 (MH<sup>+</sup>)], que se disolvió en 20 ml de metanol, se enfrió a -10°C y se trató una vez con 2,77 g de di-terc-butil-dicarbonato. Entonces, la mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 30 min. y a temperatura ambiente durante  
35 1 hora. A continuación, se añadieron 5 ml de agua y 5 ml de trietilamina y la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. Se puso en 100 ml de una mezcla agua/hielo y se extrajo 3 veces con 100 ml de diclorometano. Las fases de diclorometano combinadas se secaron en sulfato magnésico y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo formado se cromatógrafió en gel de sílice con una mezcla 1:1 v/v de diclorometano y acetato de etilo como eluyente proporcionando 2,5 g (82%) de éster terc-butílico del ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexilmetil)-metil-carbámico en  
40 forma de un aceite viscoso incoloro, MS: 257 (M<sup>+</sup>).

##### 1.2

Se enfriaron 0,45 ml de cloruro de oxalilo en 5,0 ml de diclorometano a -78°C; entonces, se añadieron lentamente 0,41 g de dimetilsulfóxido en 2,0 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos. Entonces, se añadieron 0,680 g (2,64 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexilmetil)-metil-carbámico disueltos en 5,0 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos. A continuación, se añadieron 1,84 ml de trietilamina a la misma temperatura, la mezcla de reacción se agitó 30 minutos a -78°C, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Entonces se puso  
50 en 50 ml de una mezcla agua/hielo y se extrajo 3 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases de diclorometano combinadas se lavaron con ácido clorhídrico diluido, una solución de hidrógenocarbonato sódico y con agua, se secó en sulfato magnésico y se evaporó bajo presión reducida. El residuo formado se cromatógrafió en gel de sílice con una mezcla 4:1 v/v de diclorometano y éter como eluyente proporcionando 0,615 g (91,1%) de éster terc-butílico del ácido trans-(4-formil-ciclohexilmetil)-metil-carbámico en forma de un sólido amorfo incoloro, MS: 273 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>).  
55

##### 1.3

Se suspendieron 0,590 g (2,31 mmol) del éster terc-butílico del ácido trans-(4-formil-ciclohexilmetil)-metil-carbámico, 1,325 g (2,77 mmol) de bromuro de 4-(bromobutil)-trifenilfosfonio y 1,28 g (9,24 mmol) de carbonato potásico en 10 ml de alcohol terc-amílico y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Se enfrió entonces a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo formado se cromatógrafió en gel de sílice con una mezcla 95:5 v/v de diclorometano y éter como eluyente proporcionando  
60 0,635 g (73,4%) de éster terc-butílico del ácido trans-E/Z-[4-(5-bromo-pent-1-enil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico como un aceite viscoso incoloro, MS: 373 (M<sup>+</sup>, 1Br).  
65

## ES 2 276 974 T3

### 1.4

Se disolvieron 1,15 g (3,07 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans-E/Z-[4-(5-bromo-pent-1-enil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico en 15 ml de etanol, se añadió a una suspensión de 300 mg dióxido de platino reducido a platino recientemente por hidrogenación inmediatamente antes de su uso. La hidrogenación continuó entonces a presión ambiental hasta que el 95% de la cantidad calculada de hidrógeno fue consumida. Entonces, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y se evaporó proporcionando 0,950 g (82%) de éster terc-butílico del ácido trans-[4-(5-bromo-pentil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico como un aceite viscoso incoloro, MS: 375 (M<sup>+</sup>, 1Br).

### 10 1.5

Se disolvieron 0,950 g (2,52 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans-[4-(5-bromo-pentil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico en 6 ml de solución de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evaporó entonces bajo presión reducida, se resuspendió en terc-butil metil éter y se filtró. Se obtuvieron de este modo 0,724 g (91,7%) de hidrocloreto de trans-[4-(5-bromo-pentil)-ciclohexilmetil]-metil-amina como un sólido amorfo incoloro, MS: 276 (MH<sup>+</sup>, 1Br).

### 1.6

0,786 ml de diisopropil-acetilamina, 0,619 g (2,53 mmol) de sulfocloruro de 4-trifluorometil-benceno y 0,952 mg de carbonato potásico (disuelto en la mínima cantidad de agua) se añadieron a una solución de 0,718 g (2,30 mmol) de hidrocloreto de trans-[4-(5-bromo-pentil)-ciclohexilmetil]-metil-amina en 15,0 ml de tetrahidrofurano mantenido a -10°C. La mezcla de reacción se agitó entonces intensamente durante 1 hora a -10°C y durante 1 hora a temperatura ambiente. Se evaporó a continuación, se puso en 50 ml de una mezcla hielo/agua y se extrajo 3 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases de diclorometano combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporó bajo presión reducida. El residuo formado se cromatógrafió en gel de sílice con diclorometano como eluyente proporcionando 1,03 g (92,6%) de trans-N-[4-(5-bromo-pentil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido amorfo incoloro, MS: 404 [(M-Br)<sup>+</sup>].

### 30 1.7

Se añadieron 0,515 ml de diisopropil-aetilamina, 0,674 g (3,00 mmol) 4-trifluorometilfenil cloroformiato [Org. Lett. (2000), 2(8), 1049-1051] y 0,828 mg de carbonato potásico (disueltos en una mínima de agua) a la suspensión de 0,625 g (2,00 mmol) de trans-[4-(5-bromo-pentil)-ciclohexilmetil]-metil-amina hidrocloreto en 20,0 ml de tetrahidrofurano conservada a -10°C. La mezcla de reacción entonces se agitó intensamente durante 1 hora a -10°C y durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 0,200 g de 4-trifluorometilfenil cloroformiato y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción a continuación se acidificó con una solución de cloruro de hidrógeno diluida. Entonces se evaporó, se puso en 50 ml de una mezcla hielo/agua y se extrajo 3 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases de diclorometano combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporó bajo presión reducida. El residuo formado se cromatógrafió en gel de sílice con una mezcla 1:1 v/v de hexano y diclorometano como eluyente proporcionando 0,90 g (96,9%) de éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-[4-(5-bromo-pentil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico como un aceite viscoso incoloro, MS: 464 (MH<sup>+</sup>, 1Br).

### 45 Ejemplo 2

#### 2.1

153 mg (0,315 mmol) de trans-N-[4-(5-bromo-pentil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 1.6) disueltos en 2,0 ml de metanol se trataron con 0,5 ml de N-alil-metil-amina y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 50°C. Entonces se evaporó, se puso en 50 ml de una mezcla agua/hielo y se extrajo 3 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases de diclorometano combinadas se lavaron con una solución de carbonato sódico, se secaron en sulfato magnésico y se evaporó bajo presión reducida. El residuo formado se cromatógrafió en gel de sílice con una mezcla 9:1:0,1 v/v/v de diclorometano, metanol y una solución de amoníaco saturada como eluyente proporcionando 0,110 g (73,3%) de trans-N-[4-[5-(alil-metil-amino)-pentil]-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de un sólido incoloro, MS: 475 (MH<sup>+</sup>).

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2.1, los bromuros de alquilo se trataron con aminas secundarias o primarias en metanol o N,N-dimetilacetamida para obtener unos productos de amina secundaria o terciaria tal como se listan en la siguiente tabla.

65

ES 2 276 974 T3

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Bromuro	Amina
2.2	trans-N-{4-[5-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-pentil]-ciclohexilmetil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	505	trans-N-[4-(5-Bromo-pentil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	4-Hidroxi-piperidina
2.3	trans-N-[4-(5-Dimetilamino-pentil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	449	trans-N-[4-(5-Bromo-pentil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	Dimetilamina
2.4	trans-N-(4-(5-[Etil-	493	trans-N-[4-(5-	Etil-(2-

ES 2 276 974 T3

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Bromuro	Amina
	(2-hidroxi-etil)- amino]-pentil)- ciclohexilmetil)-N- metil-4-trifluoro- metil-benceno- sulfonamida		Bromo-pentil)- ciclohexilmetil]-N- metil-4- trifluorometil- bencenosulfonamida	hidroxi- etil)- amina
2.5	trans-N-(4-{5-[Bis- (2-hidroxi-etil)- amino]-pentil)- ciclohexilmetil)-N- metil-4-trifluoro- metil-benceno- sulfonamida	509	trans-N-[4-(5- Bromo-pentil)- ciclohexilmetil]-N- metil-4- trifluorometil- bencenosulfonamida	Bis-(2- hidroxi- etil)- amina
2.6	Éster 4-trifluoro- metilfenílico del ácido trans-{4-[5- (alil-metil-amino)- pentil]-ciclohexil- metil}-metil- carbámico	455	Éster 4- trifluorometil- fenílico del ácido trans-[4-(5-Bromo- pentil)-ciclo- hexilmetil]-metil- carbámico	N-Alil- metil- amina
2.7	Éster 4-trifluoro- metil-fenílico del ácido trans-[4-(5- Dimetilaminopentil)- ciclohexil-metil]- metil-carbámico	429	Éster 4-tri- fluorometil- fenílico del ácido trans-[4-(5-Bromo- pentil)-ciclo- hexilmetil]-metil-	Dimetil- amina

ES 2 276 974 T3

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Bromuro	Amina
			carbámico	
2.8	Éster 4-trifluoro- metil-fenílico del ácido trans-(4-{5- [Etil-(2-hidroxi- etil)amino]-pentil)- ciclohexilmetil)- metil-carbámico	473	Éster 4-tri- fluorometil- fenílico del ácido trans-[4-(5-Bromo- pentil)-ciclo- hexilmetil]-metil- carbámico	Etil-(2- hidroxi- etil)- amina
2.9	Éster 4-trifluoro- metil-fenílico del ácido trans-{4-[5- (4-Hidroxi-piperi- din-1-il)-pentil]- ciclohexilmetil)- metil-carbámico	485	Éster 4-tri- fluorometil- fenílico del ácido trans-[4-(5-Bromo- pentil)-ciclo- hexilmetil]-metil- carbámico	4- Hidroxi- piperi- dina
2.10	Éster 4-trifluoro- metil-fenílico del ácido trans-(4-{5- [Bis-(2-hidroxi- etil)-amino]- pentil)-ciclohexil- metil)-metil- carbámico	489	Éster 4-tri- fluorometil- fenílico del ácido trans-[4-(5-Bromo- pentil)-ciclo- hexilmetil]-metil- carbámico	Bis-(2- hidroxi- etil)- amina
2.11	trans-N-Metil-N-[4- (5-piperidin-1-il- pentil)-ciclohexil-	489	trans-N-[4-(5- Bromo-pentil)- ciclohexilmetil]-N-	Piperi- dina

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Bromuro	Amina
	metil]-4-trifluoro- metil-benceno- sulfonamida		metil-4- trifluorometil- bencenosulfonamida	
2.12	trans-N-Metil-N-[4- (5-pirrolidin-1-il- pentil)-ciclohexil- metil]-4-trifluoro- metil-benceno- sulfonamida	475	trans-N-[4-(5- Bromo-pentil)- ciclohexilmetil]-N- metil-4- trifluorometil- bencenosulfonamida	Pirroli- dina

## Ejemplo 3

## 3.1

0,700 g (1,42 mmol) de bromuro de 3-benciloxipropil)trifenilfosfonio, 0,305 g (1,18 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans-(4-formil-ciclohexil-metil)-metil-carbámico (ejemplo 1.2) y 0,662 g de carbonato potásico finamente molido se suspendieron en 10,0 ml de 2-metil-2-butanol y la mezcla de reacción se agitó intensivamente a 100°C durante 2 horas. Entonces se evaporó, se puso en 50 ml de una mezcla agua/hielo y se extrajo 3 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporó bajo presión reducida. El residuo formado se cromatografió en gel de sílice con una mezcla 95:5 v/v de diclorometano y éter como eluyente proporcionando 0,364 g (78,6%) de éster terc-butílico del ácido trans-[4-(4-benciloxi-[E/Z 1:9]but-1-enil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico como un aceite viscoso incoloro, MS: 331 [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>.

## 3.2

0,350 g (0,903 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans-[4-(4-benciloxi-[E/Z 1:9]but-1-enil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico se disolvieron en 10,0 ml de acetato de etilo. Se añadieron 0,3 g de paladio en carbón (5%) y la mezcla de reacción se hidrogenó a una presión normal durante 24 horas. Entonces, se filtró en celite, se evaporó y el residuo formado se cromatografió en gel de sílice con una mezcla 4:1 v/v de diclorometano y éter como eluyente proporcionando 0,23 g (85%) de éster terc-butílico del ácido trans-[4-(4-hidroxi-butil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico en forma de aceite viscoso incoloro, MS: 300 (MH<sup>+</sup>).

## 3.3

De forma análoga a la secuencia descrita en los ejemplos 1.5 y 1.6 se trató el éster terc-butílico del ácido trans-[4-(4-hidroxi-butil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico con una solución de cloruro de hidrógeno en metanol/agua seguido de la acilación con 4-trifluorometil-bencenosulfocloruro proporcionando trans-N-[4-(4-hidroxi-butil)-ciclohexil-metil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido amorfo incoloro, MS: sin señal MH<sup>+</sup> o M<sup>+</sup>; 145, 198, 209, 252 (fragmentos).

## 3.4

1,22 g (3,0 mmol) de trans-N-[4-(4-hidroxi-butil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida se disolvieron en 4,0 ml de piridina, se enfriaron a -10°C y se trataron con 0,687 g de metanosulfocloruro. La mezcla de reacción entonces se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se puso en 50 ml de una mezcla de agua/hielo/cloruro de hidrógeno diluido y se extrajo 3 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases de diclorometano combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporó bajo presión reducida proporcionando

## ES 2 276 974 T3

1,35 g (92,8%) de éster 4-(4-{{[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-metil}-ciclohexil)-butílico del ácido trans-metanosulfónico en forma de sólido incoloro, MS: 486 (MH<sup>+</sup>).

### 3.5

5

De forma análoga a las reacciones descritas en los ejemplos 1.5 y 1.7 se trató el éster terc-butílico del ácido trans-[4-(4-hidroxi-butil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico (ejemplo 3.2) con cloruro de hidrógeno en metanol/agua seguido de la acilación con 4-clorofenil cloroformiato proporcionando éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(4-hidroxi-butil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico en forma de aceite viscoso incoloro, MS: 354 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

10

### 3.6

En analogía a la reacción descrita en el ejemplo 3.4, el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(4-hidroxi-butil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico se trató con metano-sulfocloruro en piridina para proporcionar el éster 4-(4-{{(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-metil}-ciclohexil)-butílico del ácido trans-metanosulfónico en forma de un aceite viscoso incoloro, MS: 432 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

15

### Ejemplo 4

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2.1, se trataron los ésteres del ácido metanosulfónico con aminas primarias o secundarias en metanol o N,N-dimetilacetamida para proporcionar los productos amina primaria o secundaria tal como se listan en la siguiente tabla.

20

25

(Tabla pasa a página siguiente)

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 276 974 T3

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido me- tanosulfónico	Amina
4.1	trans-N-(4-(4-[Etil-(2-hidroxietil)-amino]-butil)-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida	479	Éster 4-(4-{[metil-(4-trifluorometilbencenosulfonil)-amino]-metil}-ciclohexil)-butílico del ácido trans-metanosulfónico	Etil-(2-hidroxietil)-amina
4.2	trans-N-[4-(4-Dimetilamino-butil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida	435	Éster 4-(4-{[metil-(4-trifluorometilbencenosulfonil)-amino]-metil}-ciclohexil)-butílico del ácido trans-metanosulfónico	Dimetilamina
4.3	trans-N-[4-(4-Dietilamino-butil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometilbencenosulfonamida	463	Éster 4-(4-{[metil-(4-trifluorometilbencenosulfonil)-amino]-metil}-ciclohexil)-butílico del ácido trans-metanosulfónico	Dietilamina
4.4	trans-N-{4-[4-	461	Éster 4-(4-{[metil-	N-Alil-

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido me- tanosulfónico	Amina
5 10 15	(Alil-metil-amino)-butil]-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida		(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-metil)-ciclohexil)-butílico del ácido trans-metanosulfónico	metil- amina
20 25 30 35	4.5 trans-N-(4-{4-[Bis-(2-hidroxi- etil)-amino]-butil)-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	495	Éster 4-(4-{[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-metil)-ciclohexil)-butílico del ácido trans-metanosulfónico	Bis-(2-hidroxi- etil)- amina
40 45 50 55	4.6 Éster 4-clorofenílico del ácido trans-{4-[4-(alilmetil-amino)-butil]-ciclohexilmetil)-metilcarbámico	407 (1 Cl)	Éster 4-(4-{[(4-clorofenoxicarbonil)-metil-amino]-metil)-ciclohexil)-butílico del ácido trans-metano-sulfónico	N-Alil- metil- amina
60 65	4.7 Éster 4-clorofenílico del ácido trans-Metil-[4-(4-piperidin-1-ilbutil)-ciclohexil-	421 (1 Cl)	Éster 4-(4-{[(4-clorofenoxicarbonil)-metil-amino]-metil)-ciclohexil)-butílico	Piperi- dina

<b>Ejem- plo</b>	<b>Producto</b>	<b>MS MH<sup>+</sup></b>	<b>Ésteres del ácido me- tanosulfónico</b>	<b>Amina</b>
5	metil]-carbámico		del ácido trans- metano-sulfónico	
10 15 20	4.8 Éster 4-cloro- fenílico del ácido trans-(4-{4-[etil- (2-hidroxi-etil)- amino]-butil}- ciclohexilmetil)- metil-carbámico	425 (1 Cl)	Éster 4-(4-{{(4- cloro- fenoxicarbonil)- metil-amino]-metil}- ciclohexil)-butílico del ácido trans- metano-sulfónico	Etil-(2- hidroxi- etil)- amina

Ejemplo 5 de preparación

5.1

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1.6, el trans-(4-metilaminometil-ciclohexil)-metanol (ejemplo 1.1) se aciló con sulfocloruro de 4-trifluorometil-benceno proporcionando trans-N-(4-hidroximetil-ciclohexil-metil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de sólido incoloro, MS: 366 (MH<sup>+</sup>).

5.2

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3.4, se trató a la trans-N-(4-hidroximetil-ciclohexil-metil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida con cloruro de metanosulfonilo para obtener éster 4-{{[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-metil}-ciclohexil-metil} del ácido trans-metanosulfónico en forma de sólido incoloro, MS: 443 (M<sup>+</sup>).

5.3

De forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo 1.7, el trans-(4-metilaminometil-ciclohexil)-metanol (ejemplo 1.1) se aciló con 4-clorofenil cloroformiato [Org. Lett. (2000), 2(8), 1049-1051] proporcionando éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexilmetil)-metil-carbámico en forma de un aceite viscoso incoloro, MS: 311 (M<sup>+</sup>).

5.4

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 3.4, el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexilmetil)-metil-carbámico se trató con cloruro de metanosulfonilo para obtener el éster 4-{{(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-metil}-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico en forma de aceite viscoso incoloro, MS: 390 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 6

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 2.1, los ésteres del ácido metanosulfónico se trataron con aminas secundarias o primarias en metanol o N,N-dimetilacetamida para obtener los productos de las aminas secundarias o terciarias tal como se listan en la siguiente tabla.

<b>Ejemplo</b>	<b>Producto</b>	<b>MS MH<sup>+</sup></b>	<b>Ésteres del ácido metanosulfónico</b>	<b>Amina</b>
6.1	trans-N-(4-di- metilaminometil- ciclohexilmetil)- N-metil-4-tri-	393	Éster 4-{{[metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-metil}-	Dimetil- amina

Ejemplo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
5 10	fluoro-metil-ben- ceno-sulfonamida		ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	
15 20 25 30	6.2 trans-N-(4- [(Alil-metil- amino)-metil]- ciclohexil- metil)-N-metil-4- trifluoro-metil- benceno- sulfonamida	419	Éster 4- {[metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-metil}- ciclo- hexilmetílico del ácido del ácido trans-metano- sulfónico	N-Alil- metil- amina
35 40 45 50	6.3 trans-N-(4- {[Etil-(2- hidroxi-etil)- amino]-metil}- ciclohexilmetil)- N-metil-4-tri- fluoro-metil-ben- ceno-sulfonamida	437	Éster 4- {[metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-metil}- ciclohexilmetílico del ácido trans- metano-sulfónico	Etil-(2- hidroxi- etil)- amina
55 60 65	6.4 trans-N-(4- Dietil- aminometil-ciclo- hexilmetil)-N- metil-4- trifluoro-metil-	421	Éster 4- {[metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-metil}- ciclo- hexilmetílico del	Dimetil- amina

Ejemplo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
	benceno- sulfonamida		ácido trans- metano-sulfónico	
6.5	trans-N-(4-{{Bis- (2-hidroxi-etil)- amino}-metil}- ciclo- hexilmetil)-N- metil-4- trifluorometil- bencenosulfonami- da	453	Éster 4-{{metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino}-metil}- ciclo- hexilmetílico del ácido trans- metano-sulfónico	Bis-(2- hidroxi- etil)- amina
6.6	Éster 4-cloro- fenílico del áci- do trans-(4-Cl) Dimetil- aminometil-ciclo- hexilmetil)- metil-carbámico	339 (1	Éster 4-{{(4- cloro-fenoxi- carbonil)-metil- amino}-metil}- ciclohexilmetílico del ácido trans- metano-sulfónico	Dimetil- amina
6.7	Éster 4-cloro- fenílico del áci- do trans-{4-Cl) [(Alil-metil- amino)-metil]- ciclohexil- metil)-metil- carbámico	365 (1	Éster 4-{{(4- cloro- fenoxicarbonil)- metil-amino}- metil)- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	N-Alil- metil- amina

Ejemplo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
6.8	Éster 4-cloro- fenílico del áci- do trans-(4-Cl) dietil- aminometil-ciclo- hexilmetil)- metil-carbámico	367 (1 Cl)	Éster 4-{{(4- cloro- fenoxicarbonil)- metil-amino}- metil}- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	Dimetil- amina
6.9	Éster 4-cloro- fenílico del áci- do trans-(4-Cl) {{Etil-(2- hidroxi-etil)- amino}-metil}- ciclohexilmetil)- metil-carbámico	383 (1 Cl)	Éster 4-{{(4- cloro- fenoxicarbonil)- metil-amino}- metil}- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	Etil-(2- hidroxi- etil)- amina
6.10	Éster 4-cloro- fenílico del áci- do trans-(4-Cl) {{Bis-(2-hidroxi- etil)-amino}- metil}- ciclohexilmetil)- metil-carbámico	399 (1 Cl)	Éster 4-{{(4- cloro- fenoxicarbonil)- metil-amino}- metil}- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	Bis-(2- hidroxi- etil)- amina
6.11	trans-N-(4-Etil- aminometil-ciclo-	393	Éster 4-{{metil- (4-trifluorometil-	Etilamina

Ejemplo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
	hexilmetil)-N- metil-4- trifluoro-metil- benceno- sulfonamida		bencenosulfonil)- amino]-metil)- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	
6.12	trans-N-Metil-N- (4-piperidin-1- ilmetil-ciclo- hexilmetil)-4- trifluorometil- bencenosulfonami- da	433	Éster 4- {[metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-metil)- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	Piperidina
6.13	trans-N-(4-Azeti- din-1-ilmetil- ciclo- hexilmetil)-N- metil-4- trifluorometil- bencenosulfonami- da	405	Éster 4- {[metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-metil)- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	Azetidina
6.14	trans-N-Metil-N- (4-pirrolidin-1- ilmetil-ciclo- hexilmetil)-4- trifluoro-metil- benceno-	419	Éster 4- {[metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-metil)- ciclohexilmetílico del ácido trans-	Pirrolidi- na

Ejemplo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
	sulfonamida		metanosulfónico	
6.15	Éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-(4-piperidin-1-il-metil-ciclohexil-metil)-carbámico	379 (1 Cl)	Éster 4-[[[4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-metil]-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico	Piperidina
6.16	Éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-(4-pirrolidin-1-il-metil-ciclohexil-metil)-carbámico	365 (1 Cl)	Éster 4-[[[4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-metil]-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico	Pirrolidina

## Ejemplo 7 de preparación

## 7.1

0,532 g (1,59 mmol) de (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo y 0,370 g (1,45 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans-(4-formil-ciclohexilmetil)-metil-carbámico (ejemplo 1.2) se suspendieron en 10,0 ml de tolueno y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 hora. Entonces se evaporó y el residuo formado se cromatografió en gel de sílice con una mezcla 9:1 v/v de diclorometano y éter como eluyente proporcionando 0,370 g (82%) de éster metílico del ácido trans-3-{4-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ciclohexil}-(E,Z)-acrílico (E:Z=9:1) en forma de un aceite viscoso incoloro, MS: 312 (MH<sup>+</sup>).

## 7.2

1,17 g (3,75 mmol) de éster metílico del ácido trans-3-{4-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ciclohexil}-(E,Z)-acrílico (E:Z=9:1) se disolvieron en 15,0 ml de acetato de etilo. Entonces se añadieron 2 veces 0,3 g de paladio en carbón (5%) y la mezcla de reacción se hidrogenó a una presión normal hasta que finalizó el consumo de hidrógeno. Entonces, se filtró sobre celite, se evaporó y el residuo formado se cromatografió en gel de sílice con una mezcla 95:5 v/v de diclorometano y éter como eluyente proporcionando 1,00 g (84,9%) de éster metílico del ácido trans-3-{4-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ciclohexil}-propiónico en forma de aceite viscoso incoloro, MS: 313 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 276 974 T3

### 7.3

0,990 g (3,16 mmol) de éster metílico del ácido trans-3-{4-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ciclohexil}-propiónico y 660 mg de hidróxido potásico se disolvieron en 5,0 ml de etanol y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Entonces se evaporó, a continuación se puso en 50 ml de una mezcla agua/hielo, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso hasta pH 5 y se extrajo 3 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases de diclorometano combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporó bajo presión reducida proporcionando 0,900 g (95%) de ácido trans-3-{4-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ciclohexil}-propiónico en forma de un aceite viscoso incoloro, MS: 299 (M<sup>+</sup>).

### 7.4

0,898 g (3,0 mmol) de ácido trans-3-{4-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ciclohexil}-propiónico disueltos en 10,0 ml de tetrahidrofurano se añadieron lentamente a 0°C a 4,5 ml de una solución 1M de complejo borotetrahidrofurano en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadieron 10 ml de metanol y la mezcla de reacción se evaporó. Se puso en 50 ml de una mezcla de hielo/agua/hidrogenocarbonato sódico acuoso y se extrajo 3 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases de diclorometano combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporó bajo presión reducida. El residuo formado se cromatografió en gel de sílice con una mezcla 4:1 v/v de diclorometano y éter como eluyente proporcionando 0,690 g (80,6%) de éster terc-butílico del ácido trans-[4-(3-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico en forma de aceite viscoso incoloro, MS: 286 (MH<sup>+</sup>).

### 7.5

De forma análoga a la secuencia descrita en los ejemplos 1.5 y 1.6, el éster terc-butílico del ácido trans-[4-(3-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en metanol/agua seguido de acilación con 4-trifluorometil-bencenosulfocloruro para obtener la trans-N-[4-(3-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida en forma de sólido incoloro, MS: 393 (M<sup>+</sup>).

### 7.6

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 3.4, se trató la trans-N-[4-(3-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida con cloruro de metanosulfonilo para obtener el éster 3-(4-{[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-metil}-ciclohexil)-propílico del ácido trans-metanosulfónico en forma de sólido incoloro, MS: 472 (M<sup>+</sup>).

### 7.7

De forma análoga a la secuencia descrita en los ejemplos 1.5 y 1.6, se trató el éster terc-butílico del ácido trans-[4-(3-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico con una solución de cloruro de hidrógeno en metanol/agua seguido de la acilación con 4-clorofenil cloroformiato [Org. Lett. (2000), 2(8), 1049-1051] para obtener el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(3-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico en forma de un aceite viscoso incoloro, MS: 340 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### 7.8

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 3.4, se trató al éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(3-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico con cloruro de metanosulfonilo para obtener el éster 3-(4-{[(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-metil}-ciclohexil)-propílico del ácido trans-metanosulfónico en forma de sólido incoloro, MS: 418 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### Ejemplo 8

En analogía al método descrito en el ejemplo 2.1, los ésteres del ácido metanosulfónico se trataron con aminas secundarias o primarias en metanol o N,N-dimetilacetamida para obtener productos de las aminas terciarias o secundarias tal como se listan en la siguiente tabla.

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
8.1	trans-N-{4-[3-(Alil-metil-amino)-propil]-ciclohexil-metil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	447	Éster 3-(4-{[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-metil}-ciclohexil)-propílico del ácido trans-metanosulfónico	N-Alil-metil-amina
8.2	trans-N-(4-{3-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluoro-metil-benceno-sulfonamida	465	Éster 3-(4-{[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-metil}-ciclohexil)-propílico del ácido trans-metanosulfónico	Etil-(2-hidroxi-etil)-amina
8.3	trans-N-[4-(3-Alil-amino-pro-	433	Éster 3-(4-{[metil-(4-trifluorometil-	N-Alil-amina

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
	pil)-ciclohexil- metil]-N-metil-4- tri-fluoro-metil- benceno- sulfonamida		bencenosulfonil)- amino]-metil)- ciclohexil)- propílico del ácido trans- metanosulfónico	
8.4	trans-N-Metil-N- [4-(3-metilamino- propil)-ciclo- hexil-metil]-4- trifluoro-metil- benceno- sulfonamida	407	Éster 3-(4-{{metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-metil)- ciclohexil)- propílico del ácido trans- metanosulfónico	Metilamina
8.5	Éster 4-cloro- fenílico del áci- do trans-{4-[3- (alil-metil- amino)-propil]- ciclohexil- metil)-metil- carbámico	393 (1 Cl)	Éster 3-(4-{{(4- cloro-fenoxi- carbonil)-metil- amino]-metil)- ciclohexil)- propílico del ácido trans-metano- sulfónico	N-Alil- metil- amina
8.6	Éster 4-cloro- fenílico del áci- do trans-metil- [4-(3-piperidin-	407 (1 Cl)	Éster 3-(4-{{(4- cloro-fenoxi- carbonil)-metil- amino]-metil)-	Piperidina

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
	1-il-propil)- ciclohexilmetil]- carbámico		ciclohexil)-propí- lico del ácido trans-metano- sulfónico	
8.7	Éster 4-cloro- fenílico del áci- do trans-(4-{3- [Etil-(2-hidroxi- etil)-amino]- propil}-ciclo- hexilmetil)- metil-carbámico	411 (1 Cl)	Éster 3-(4-{{(4- cloro-fenoxi- carbonil)-metil- amino]-metil)- ciclohexil)-propí- lico del ácido trans-metano- sulfónico	Etil-(2- hidroxi- etil)- amina
8.8	Éster 4-cloro- fenílico del áci- do trans-(4-{3- [Bis-(2-hidroxi- etil)-amino]- propil}-ciclo- hexilmetil)- metil-carbámico	427 (1 Cl)	Éster 3-(4-{{(4- cloro-fenoxi-carbo- nil)-metil-amino]- metil)-ciclohexil)- pro-pílico del áci- do trans-metano- sulfónico	Bis-(2- hidroxi- etil)- amina

## Ejemplo 9 de preparación

## 9.1

Se disolvieron 2,1 g (13,35 mmol) de trans-(4-metilaminometil-ciclohexil)-metanol (ejemplo 1.1) en 20 ml de metanol. Se añadieron 3,32 g (13,35 mmol) de N-(benciloxicarbonilo)-succinimida y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego durante 1 hora a 50°C. Después de esto, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con agua (2 veces), luego con salmuera y finalmente se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se cromatografió en gel de sílice con una mezcla 4:1 v/v de diclorometano y éter dietílico como eluyente. Se obtuvieron 1,67 g (42.9%) de éster bencilico del ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexilmetil)-metil-carbámico como un aceite incoloro, M: 289 (M).

## ES 2 276 974 T3

### 9.2

En analogía al método descrito en el ejemplo 1.2, se trataron 1,65 g (5,66 mmol) de éster bencílico del ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexilmetil)-metil-carbámico con dimetilsulfóxido/trietilamina en diclorometano entre -78°C y temperatura ambiente para proporcionar 1,6 g (97,6%) de éster bencílico del ácido trans-(4-formil-ciclohexilmetil)-metil-carbámico como un aceite incoloro, MS: 289 (M).

### 9.3

Se suspendieron 2,27 g (6,63 mmol) de cloruro de (metoximetil)-trifenilfosfonio en 20 ml de tetrahidrofurano absoluto, la temperatura se mantuvo a -10°C. Se añadieron 0,75 g (6,63 mmol) de terc-butilato potásico mientras se agita, obteniéndose de este modo una solución homogénea. Tras 0,5 horas, se añadieron 1,6 g (5,52 mmol) de éster bencílico del ácido trans-(4-formil-ciclohexilmetil)-metil-carbámico disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, y la agitación continuó durante 2 horas a -10°C, luego durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras todo esto, el solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en 3 ml de diclorometano y luego se cromatografió en gel de sílice con una mezcla 98:2 v/v de diclorometano y éter dietílico como eluyente, proporcionando 0,81 g (42,9%) de éster bencílico del ácido trans-[4-(E,Z)-(2-metoxi-vinil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico como un aceite incoloro, M : 318 (MH<sup>+</sup>).

### 9.4

Se disolvieron 0,8 g (2,52 mmol) de éster bencílico del ácido trans-[4-(E,Z)-(2-metoxi-vinil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico en 10 ml de tetrahidrofurano; se añadió 1 ml de una solución 2N de ácido clorhídrico acuoso y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de una solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó bajo presión reducida. Se obtuvo éster bencílico del ácido trans-metil-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexilmetil]-carbámico en una proporción cuantitativa como un aceite viscoso incoloro, M : 304 (MH<sup>+</sup>).

### 9.5

Se agitó una solución de 0,75 g (2,47 mmol) éster bencílico del ácido trans-metil-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexilmetil]-carbámico en 15 ml de metanol enfriada a 0-5°C. Se añadieron 0,14 g (3,7 mmol) de borohidruro sódico en cuatro porciones iguales, a intervalos de 10 minutos. La agitación continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras todo esto, una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico se dejó gotear en la solución hasta que el medio fue ácido; se neutralizó entonces por adición de una solución acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se extrajo a continuación 3 veces con 25 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo obtenido se cromatografió en gel de sílice con una mezcla 95:5 v/v de diclorometano y metanol como eluyente. Se obtuvieron 0,63 g (83%) de éster bencílico del ácido trans-[4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico como un aceite incoloro, MS: 306 (MH<sup>+</sup>).

### 9.6

0,62 g (2,03 mmol) de éster bencílico del ácido trans-[4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano se sometieron a una hidrogenación sobre 0,3 g de 5% de paladio sobre carbón como catalizador, una presión normal y temperatura ambiente. La escisión del grupo benciloxicarbonilo se completó tras 3 horas. Tras eliminar el catalizador por filtración y evaporación del solvente, Se obtuvieron 0,33 g (95%) de trans-2-(4-metilaminometil-ciclohexil)-etanol como un aceite incoloro, MS: 172 (MH<sup>+</sup>).

### 9.7

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1.7, 0,325 g (1,90 mmol) de trans-2-(4-metilaminometil-ciclohexil)-etanol se acilaron con 0,54 g (2,84 mmol) de 4-clorofenil cloroformiato para proporcionar 0,34 g (55%) de éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico como un aceite viscoso incoloro, MS: 326 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### 9.8

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 3.4, el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico se trató con cloruro de metanosulfonilo para proporcionar éster 2-(4-[[4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-metil]-ciclohexil)-etílico del ácido trans-metanosulfónico como un aceite viscoso incoloro, MS: 404 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### 9.9

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1.6, se aciló trans-2-(4-metilaminometil-ciclohexil)-etanol con sulfocloruro de 4-trifluorometil-benceno para proporcionar trans-N-[4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido incoloro, MS: 380 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 276 974 T3

9.10

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 3.4, la trans-N-[4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida se trató con cloruro de metanosulfonilo para proporcionar éster 2-(4-{{[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-metil}-ciclohexil}-etílico del ácido trans-metanosulfónico como un sólido incoloro, MS: 358 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 10

En analogía al método descrito en el ejemplo 2.1, se trataron los ésteres del ácido metanosulfónico con aminas secundarias o primarias en metanol o N,N-dimetilacetamida para proporcionar productos de amina terciara o secundaria como se relacionan en la siguiente tabla.

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres de ácido metanosulfónico	Amina
10.1	éster 4-cloro- fenílico del áci- do trans-{4-[2- (alil-metil-ami- no)-etil]-ciclo- hexilmetil}- metil-carbámico	379 (1 Cl)	éster 2-(4-{{(4- cloro-fenoxi- carbonil)-metil- amino]-metil}- ciclohexil)- etíli- co del ácido trans- metano-sulfónico	N-Alil- metil- amina
10.2	éster 4-cloro- fenílico del áci- do trans-metil- [4-(2-piperidin- 1-il-etil)-ciclo- hexilmetil]- carbámico	393 (1 Cl)	éster 2-(4-{{(4- cloro-fenoxi- carbonil)-metil- amino]-metil}- ciclohexil)- etíli- co del ácido trans- metanosulfónico	Piperi- dina
10.3	trans-N-Metil-N- [4-(2-piperidin- 1-il-etil)- ciclohexilmetil]- 4-trifluorometil-	447	éster 2-(4-{{[metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-metil}- ciclohexil)- etíli-	Piperi- dina

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres de ácido metanosulfónico	Amina
	bencenosulfonamida		co del ácido trans- metanosulfónico	
10.4	trans-N-(4-{2-[Etil-(2-hidroxi- etil)-amino]- etil}-ciclohexil- metil)-N-metil-4- trifluorometil- bencenosulfonamida	451	éster 2-(4-{[metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-metil}- ciclohexil)- etilico del ácido trans- metanosulfónico	Etil-(2- hidroxi- etil)- amina
10.5	trans-N-(4-{2-[Bis-(2-hidroxi- etil)-amino]- etil}-ciclohexil- metil)-N-metil-4- trifluorometil- bencenosulfonamida	467	éster 2-(4-{[metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-metil}- ciclohexil)- etilico del ácido trans- metanosulfónico	Bis-(2- hidroxi- etil)- amina
10.6	éster 4-cloro- fenílico del áci- do trans-(4-(2- [Etil-(2-hidroxi- etil)-amino]- etil)-ciclohexil- metil)-metil- carbámico	397 (1 Cl)	éster 2-(4-{{(4- cloro-fenoxi- carbonil)-metil- amino]-metil}- ciclohexil)- etilico del ácido trans- metanosulfónico	Etil-(2- hidroxi- etil)- amina

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres de ácido metanosulfónico	Amina
10.7	trans-N-{4-[2-(alil-metil-amino)-etil]-ciclohexilmetil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	433	éster 2-(4-{[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-metil}-ciclohexil)-etílico del ácido trans-metanosulfónico	N-Alil-metil-amina
10.8	trans-(RS,RS)-N-(4-{2-[Bis-(2-hidroxi-propil)-amino]-etil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	495	éster 2-(4-{[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-metil}-ciclohexil)-etílico del ácido trans-metanosulfónico	Bis-(2-hidroxi-propil)-amina

## Ejemplo 11 de preparación

## 11.1

A una solución enfriada con hielo de 30,0 g (208 mmol) de trans-(4-hidroximetil-ciclohexil)-metanol en 450 ml de tetrahidrofurano se dejó gotear de -60°C a -67°C, en 30 minutos, 130 ml (208 mmol) de una solución 1,6 M de butil-litio (1,6 M en hexano). Tras agitar durante 30 minutos a -78°C, se añadió 32,3 g (208 mmol) de terc-butildimetil-clorosilano en 10 minutos. Tras agitar la mezcla de reacción durante 15 minutos a -65°C, se agitó toda la noche a temperatura ambiente y luego se particionó entre éter, una solución 1N de cloruro de hidrógeno y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se concentró bajo presión reducida y el residuo se cromatografió entonces sobre gel de sílice con una mezcla 3:1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente proporcionando 27,7 g (51,4%) de trans-[4-(terc-butildimetil-silaniloximetil)-ciclohexil]-metanol puro como un aceite viscoso incoloro, MS: 259 (MH<sup>+</sup>).

## 11.2

A una solución enfriada con hielo de 27,6 g (107 mmol) de trans-[4-(terc-butildimetil-silaniloximetil)-ciclohexil]-metanol y 9,99 ml (128 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 350 ml de diclorometano se añadió bajo agitación a 0-10°C 29,6 ml (213 mmol) de trietilamina en 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 1 hora a temperatura ambiente. Se repartió entonces entre diclorometano, HCl 1N y agua. La fase de diclorometano se secó sobre sulfato magnésico y se concentró para proporcionar 38,2 g de éster 4-(terc-butildimetil-silaniloximetil)-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico bruto como un aceite viscoso incoloro, MS: 354 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

## ES 2 276 974 T3

### 11.3

38,2 g de éster 4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico bruto y 16,7 g (340 mmol) de cianuro sódico disueltos en 380 ml de N,N-dimetilformamida se agitó durante 2 horas a 80°C. Tras enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se repartió entre éter y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida y el residuo se cromatografió entonces en gel de sílice con una mezcla 9:1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente proporcionando 24,2 g (79,7% sobre dos pasos) de trans-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohexil]-acetonitrilo puro como un aceite viscoso incoloro, MS: 290 (MNa<sup>+</sup>).

### 11.4

Una solución de 24,2 g (90,5 mmol) de trans-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohexil]-acetonitrilo, de 22 ml (270 mmol) de cloroformo y de 2,4 g de dióxido de platino (Degussa 223) en 250 ml de etanol se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó entonces por filtración y el solvente se evaporó bajo presión reducida proporcionando 17,1 g (97,3%) de sal de HCl de trans-[4-(2-amino-etil)-ciclohexil]-metanol puro como un sólido incoloro, MS: 158 (MH<sup>+</sup>).

### 11.5

A una solución de 17,6 g (90,9 mmol) de sal de HCl de trans-[4-(2-amino-etil)-ciclohexil]-metanol y 13,9 ml (100 mmol) de trietilamina en 120 ml de diclorometano se añadió bajo agitación en 10 minutos a temperatura ambiente una solución de 21,8 g (100 mmol) de di-terc-butil-dicarbonato en 70 ml de diclorometano. Tras agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano, una solución 1N de cloruro de hidrógeno y agua. Luego, la fase de diclorometano se secó sobre sulfato magnésico y se concentró para proporcionar 27,9 g de éster terc-butílico del ácido trans-[2-(4-hidroximetil-ciclohexil)-etil]-carbámico bruto como un aceite viscoso incoloro, MS: 275 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

### 11.6

Una solución de 27,9 g (86,7 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans-[2-(4-hidroximetil-ciclohexil)-etil]-carbámico, 41 ml (434 mmol) de anhídrido acético y 35 ml (434 mmol) de piridina en 140 ml de diclorometano se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo en éter y se lavó con una solución 1N de cloruro de hidrógeno, solución de hidrógeno carbonato sódico y agua. Luego, la fase de éter se secó sobre sulfato magnésico y se concentró para proporcionar 26,0 g de éster 4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-ciclohexilmetílico del ácido trans-acético bruto como un aceite viscoso incoloro, MS: 200 [(M-(terc-butoxicarbonilo))H<sup>+</sup>].

### 11.7

A una solución enfriada con hielo y agitada de 26,0 g de éster 4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-ciclohexilmetílico del ácido trans-acético bruto y 5,77 ml (92,6 mmol) de yoduro de metilo en 300 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron en 15 minutos 4,04 g (92,58 mmol) de hidruro sódico (55% en aceite). Tras agitar toda la noche a temperatura ambiente, se añadieron 1,65 ml (26,5 mmol) adicionales de yoduro de metilo y 1,16 g (26,5 mmol) de hidruro sódico y la mezcla de reacción se agitó entonces durante otra hora a temperatura ambiente. Se repartió entonces entre éter, una solución 1N de cloruro de hidrógeno y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida y el residuo se cromatografió entonces sobre gel de sílice con una mezcla 4:1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente proporcionando 18,7 g (67,7% sobre 3 pasos) de éster 4-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-ciclohexil-metílico del ácido trans-acético puro como un aceite viscoso incoloro, MS: 214 [(M-(terc-butoxicarbonilo))H<sup>+</sup>].

### 11.8

A una solución de 18,7 g (59,7 mmol) de éster 4-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-ciclohexil-metílico del ácido trans-acético en 110 ml de metanol se añadieron 41,25 g (298,5 mmol) de carbonato potásico. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 2 horas a temperatura ambiente. El exceso de carbonato potásico se eliminó por filtración y el metanol se eliminó por evaporación bajo presión reducida. El residuo bruto se repartió entre éter, solución 1N de cloruro de hidrógeno y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida y el residuo se cromatografió entonces sobre gel de sílice con una mezcla 2:1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente proporcionando 13,9 g (86,0%) de éster terc-butílico del ácido trans-[2-(4-hidroximetil-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico puro como un aceite viscoso incoloro, MS 272 (MH<sup>+</sup>).

### 11.9

1,56 ml (18,2 mmol) de cloruro de oxalilo se añadieron a una solución enfriada con hielo seco de 2 ml (28 mmol) de dimetilsulfóxido en 30 ml de diclorometano a -78°C. Tras agitar durante 15 minutos a -78°C, una solución de 3,8 g (14 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans-2-(4-hidroximetil-ciclohexil)-etil-metil-carbámico en 10 ml de diclorometano se añadió en 10 minutos a -78°C a la mezcla de reacción. Tras agitar durante 15 minutos bajo enfriamiento con hielo seco, se añadieron 9,76 ml (70 mmol) de trietilamina. Se eliminó el hielo seco y la mezcla de

## ES 2 276 974 T3

reacción se agitó durante 3 horas más a temperatura ambiente. Se extrajo entonces en éter y se lavó con una solución 1N de cloruro de hidrógeno y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida proporcionando 4,02 g de éster terc-butílico del ácido trans-[2-(4-formil-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico bruto como un aceite viscoso incoloro, MS: 269 (M<sup>+</sup>).

5

### 11.10

Una solución de 4,02 g (14.9 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans-[2-(4-formil-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico y 5,47 g (14.9 mmol) de éster etílico del ácido (trifenil-fosforanilideno)-acético en 40 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Tras la concentración bajo presión reducida, el producto bruto se cromatografió en gel de sílice con una mezcla 9:1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente proporcionando 3,82 g (75,4%) de éster etílico del ácido trans-3-{4-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-ciclohexil}-(E)-acrílico puro como un aceite viscoso incoloro, MS: 340 (MH<sup>+</sup>).

15

### 11.11

Una suspensión de 3,8 g (11,2 mmol) de éster etílico del ácido trans-3-{4-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-ciclohexil}-(E)-acrílico y 400 mg de paladio (10% sobre carbón) en 40 ml de metanol se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 3,67 g de éster etílico del ácido trans-3-{4-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-ciclohexil}-propiónico bruto como un aceite viscoso incoloro, MS: 359 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

### 11.12

A una solución de éster etílico del ácido trans-3-{4-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-ciclohexil}-propiónico en 40 ml de tetrahidrofurano se añadió bajo enfriamiento 547 mg (14,0 mmol) de hidruro de litio aluminio en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 1 hora a temperatura ambiente. Para destruir el exceso de hidruro de litio aluminio, se añadieron 50 ml de salmuera a la mezcla de reacción bajo enfriamiento por hielo. Entonces se particionó entre éter y agua, la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida proporcionando 3,35 g (100% en 2 pasos) proporcionando el éster terc-butílico del ácido trans-{2-[4-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico casi puro en forma de un aceite viscoso incoloro, MS: 317 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

30

### 11.13

A una solución de 3,35 g (11,20 mmol) del éster terc-butílico del ácido trans-{2-[4-(3-hidroxi-propil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico y 1,54 ml (13,4 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 35 ml de diclorometano se añadió bajo enfriamiento en hielo en 5 minutos una solución de 1,87 ml (13,4 mmol) de trietilamina en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción entonces se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se particionó entre éter, agua y una solución 1N de cloruro de hidrógeno. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida proporcionando 4,06 g (96,1%) del éster 3-{4-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-ciclohexil}-propílico del ácido trans-metanosulfónico en forma de aceite viscoso incoloro, MS: 395 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

40

### 11.14

Se añadieron 30 ml de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano a 4,06 g (10,8 mmol) de éster 3-{4-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-ciclohexil}-propílico del ácido trans metanosulfónico. Tras agitar la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida. El residuo formado se agitó en éter y los cristales formados se filtraron y se lavaron con éter. Tras secar bajo presión reducida y a 45°C, se aislaron 3,12 g (92,4%) de la sal HCl del éster 3-[4-(2-metilamino-etil)-ciclohexil]-propílico del ácido trans-metanosulfónico en forma de cristales incoloros, MS: 278 (MH<sup>+</sup>).

50

### 11.15

A una solución enfriada en hielo de 1,5 g (4,78 mmol) de la sal HCl del éster 3-[4-(2-metilamino-etil)-ciclohexil]-propílico del ácido trans-metanosulfónico y 1,23 g (5,5 mmol) de 4-trifluorometil-fenil-cloroformiato en 30 ml de diclorometano se añadió 4,06 ml (23,9 mmol) de diisopropil etilamina. La mezcla de reacción entonces se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se particionó entre éter, una solución 1N de cloruro de hidrógeno y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida y el residuo entonces se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla 2:1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente proporcionando 1,94 g (87,2%) de éster 3-(4-{2-[metil-(4-trifluorometil-fenoxycarbonil)-amino]-etil}-ciclohexil)-propílico del ácido trans-metanosulfónico en forma de aceite viscoso incoloro, MS: 466 (MH<sup>+</sup>).

60

### 11.16

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 11,15, la sal HCl del éster 3-[4-(2-metilamino-etil)-ciclohexil]-propílico del ácido trans-metanosulfónico reaccionó con 4-cloro-fenil-cloroformiato para proporcionar el éster 3-(4-{2-[4-cloro-fenoxycarbonil)-metil-amino]-etil}-ciclohexil)-propílico del ácido trans-metanosulfónico en forma de aceite viscoso incoloro, MS: 432 (MH<sup>+</sup>, 1 Cl).

65

## ES 2 276 974 T3

### Ejemplo 12

#### 12.1

5 Una solución de 200 mg (0,43 mmol) del éster 3-(4-{2-[metil-(4-trifluorometil-fenoxicarbonil)-amino]-etil}-ciclohexil)-propílico del ácido trans-metanosulfónico y 0,204 ml (2,15 mmol) de alil metil amina en 2 ml de N,N-dimetilacetamida se agitaron durante toda la noche a 60°C. La mezcla de reacción se recogió en éter y la fase etérea se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró bajo presión reducida y el residuo se cromatografió entonces sobre gel de sílice con una mezcla 9:1 v/v de diclorometano y amoníaco 1N en metanol como eluyente proporcionando 124 mg (65,5%) del éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-(2-{4-[3-(alil-metil-amino)-propil]-ciclohexil}-etil)-metil-carbámico en forma de aceite viscoso incoloro, MS: 441 (MH<sup>+</sup>).

15 En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, los ésteres del ácido metanosulfónico reaccionaron con aminas secundarias o primarias en N,N-dimetilacetamida para proporcionar productos de amina secundaria y terciaria tal como se listan en la tabla siguiente:

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres de ácido meta- nosulfónico	Amina
12.2	éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-[2-(4-{3-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-ciclohexil}-etil)-metil-carbámico	459	éster 3-(4-{2-[metil-(4-trifluorometil-fenoxicarbonil)-amino]-etil}-ciclohexil)-propílico del ácido trans-metanosulfónico	Etil-(2-hidroxi-etil)-amina
12.3	éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans metil-{2-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-ciclohexil]-etil}-carbámico	457	éster 3-(4-{2-[metil-(4-trifluorometil-fenoxicarbonil)-amino]-etil}-ciclohexil)-propílico del ácido trans-metanosulfónico	Morfoli-na
12.4	éster 4-trifluoro-	455	éster 3-(4-{2-[metil-	Piperi-

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres de ácido meta- nosulfónico	Amina
5 10 15	metil-fenílico del ácido trans-Metil- {2-[4-(3-piperi- din-1-il-propil)- ciclohexil]-etil}- carbámico		(4-trifluoro-metil- fenoxicarbo-nil)- amino]-etil)- ciclohexil)-propíli-co del ácido trans- metanosulfónico	dina
20 25 30 35	12.5 éster 4-trifluoro- metil-fenílico del ácido trans-{2-[4- (3-Dimetilamino- propil)- ciclohexil]-etil}- metil-carbámico	415	éster 3-(4-{2-[metil- (4-trifluoro-metil- fenoxicarbo-nil)- amino]-etil)- ciclohexil)-propíli-co del ácido trans- metanosulfónico	Dimetil- amina
40 45 50	12.6 éster 4-trifluoro- metil-fenílico del ácido trans-{2-[4- (3-Dietilamino- propil)-ciclohe- xil]-etil}-metil- carbámico	443	éster 3-(4-{2-[metil- (4-trifluoro-metil- fenoxicarbo-nil)- amino]-etil)- ciclohexil)-propíli-co del ácido trans- metanosulfónico	Dietil- amina
55 60 65	12.7 éster 4-trifluoro- metil-fenílico del ácido trans-metil- (2-{4-[3-(metil- propil-amino)-pro- pil]-ciclohe-xil)-	443	éster 3-(4-{2-[me-til- (4-trifluorome-til- fenoxicarbonil)- amino]-etil)-ciclo- hexil)-propílico del ácido trans-metano-	3- (Metil- propil- amina

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres de ácido meta- nosulfónico	Amina
	etil)-carbámico		sulfónico	
12.8	éster 4-trifluoro- metil-fenílico del ácido trans-[2-(4- {3-[Bis-(2- hidroxi-etil)- amino]-propil}- ciclohexil)-etil]- metil-carbámico	475	éster 3-(4-{2-[metil- (4-trifluoro-metil- fenoxicarbo-nil)- amino]-etil}- ciclohexil)-propíli- co del ácido trans- metanosulfónico	Bis-(2- hidroxi- etil)- amina
12.9	éster 4-trifluoro- metil-fenílico del ácido trans-Metil- (2-{4-[3-(4-metil- piperazin-1-il)- propil]-ciclohe- xil)-etil)- carbámico	470	éster 3-(4-{2-[metil- (4-trifluoro-metil- fenoxicarbo-nil)- amino]-etil}- ciclohexil)-propíli- co del ácido trans- metanosulfónico	1-Metil- piper- zina

50 Ejemplo 13 de preparación

13.1

55 En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 11.13 y 11.14, el éster terc-butílico del ácido trans-[2-(4-hidroximetil-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico (ejemplo 11.8) reaccionó con cloruro de metanosulfonilo para proporcionar éster 4-[2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico, que se trató a continuación con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano para proporcionar sal de HCl del éster 4-(2-metilamino-etil)-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico como un sólido incoloro, MS: 250 (MH<sup>+</sup>).

60 13.2

65 En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 11.15, la sal de HCl del éster 4-(2-metilamino-etil)-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico reaccionó con cloruro de 4-(trifluorometil)benzoesulfonilo para proporcionar el éster 4-[2-[metil-(4-trifluorometil-benzoesulfonil)-amino]-etil]-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico como un aceite viscoso incoloro, MS: 475 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

## ES 2 276 974 T3

13.3

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 11.15, la sal de HCl del éster 4-(2-metilamino-etil)-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico reaccionó con 4-trifluorometil-fenil-cloroformiato para proporcionar el éster 4-{2-[metil-(4-trifluorometil-fenoxicarbonil)-amino]-etil}-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico como un aceite viscoso incoloro, MS: 455 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

13.4

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 11.15, la sal de HCl del éster 4-(2-metilamino-etil)-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico reaccionó con cloruro de 4-cloro-benceno sulfonilo para proporcionar el éster 4-{2-[(4-cloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-etil}-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico como un aceite viscoso incoloro, MS: 424 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

13.5

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 11.15, la sal de HCl del éster 4-(2-metilamino-etil)-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico reaccionó con 4-cloro-fenil-cloroformiato para proporcionar éster 4-{2-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-etil}-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico como un aceite viscoso incoloro, MS: 404 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### Ejemplo 14

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, los ésteres del ácido metanosulfónico reaccionó con aminas secundarias o primarias en N,N-dimetilacetamida para proporcionar productos de amina secundaria terciaria como se lista en la siguiente tabla:

Ejemplo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
14.1	trans-N-(2-{4-[(alil-metil-amino)-metil]-ciclohexil}-etil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	433	éster 4-{2-[metil-(4-tri-fluorometil-bencenosulfonil)-amino]-etil}-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico	N-Alil-metil-amina
14.2	éster 4-trifluorometil-fenílico del	413	éster 4-{2-[metil-(4-trifluorometil-	N-Alil-metil-

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
5 10 15	ácido trans-(2-(4- [(alil-metil- amino)-metil]- ciclohexil)-etil)- metil-carbámico		fenoxicarbonil)- amino]-etil)- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	amina
20 25 30	14.3 éster 4-trifluoro- metil-fenílico del ácido trans-[2-(4- dimetilamino-metil- ciclo-hexil)-etil]- metil-carbámico	387	éster 4-{2-[metil- (4-trifluorometil- fenoxicarbonil)- amino]-etil)- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	Dimeti- lamina
35 40 45 50	14.4 éster 4-trifluo- rometil-fenílico del ácido trans-[2- (4-{[etil-(2- hidroxi-etil)- amino]-metil}- ciclohexil)-etil]- metil-carbámico	431	éster 4-{2-[metil- (4-trifluorometil- feno-xicarbonil)- amino]-etil)- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	Etil-(2- hidroxi- etil)- amina
55 60 65	14.5 éster 4-trifluoro- metil-fenílico del ácido trans-metil- {2-[4-(4-metil-pi- perazin-1-ilmetil)- ciclohexil]-etil)-	442	éster 4-{2-[metil- (4-tri-fluorometil- feno-xicarbonil)- ami-no]-etil)-ciclo- hexilmetílico del ácido trans-	1-Metil- pipera- zina

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
	carbámico		metanosulfónico	
14.6	éster 4-trifluoro- metil-fenílico del ácido trans-(2-{4- [(2-hidroxi-etil- amino)-metil]- ciclohexil}-etil)- metil-carbámico	403	éster 4-{2-[metil- (4-trifluorometil- fenoxicarbonil)- amino]-etil}- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	2- Hidrox- etilami- na
14.7	éster 4-trifluo- rometil-fenílico del ácido trans-(2- {4-[(2-hidro-xi- 1,1-dimetil-etil- amino)-metil]- ciclo-hexil}-etil)- metil-carbámico	431	éster 4-{2-[metil- (4-tri-fluorometil- feno-xicarbonil)- ami-no]-etil}-ciclo- hexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	2-Amino- 2-metil- propanol
14.8	éster 4-trifluoro- metil-fenílico del ácido trans-[2-(4- Alilamino-metil- ciclohe-xil)-etil]- metil-carbámico	399	éster 4-{2-[metil- (4-tri-fluorometil- fenoxicarbonil)- amino]-etil}- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	Alil- amina
14.9	éster trifluorometil- fenílico del ácido	4-373	éster 4-{2-[metil- (4-trifluorometil- fenoxicarbonil)-	Metil- amina

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
	trans-metil-[2-(4-metilaminometil-ciclohexil)-etil]-carbámico		amino]-etil)-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico	
14.10	trans-N-[2-(4-dimetilaminometil-ciclohexil)-etil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	407	éster 4-{2-[metil-(4-trifluorometil-bencenosul-fonil)-amino]-etil)-ciclohexil-metílico del ácido trans-metanosulfónico	Dimetil- amina
14.11	trans-N-[2-(4-{[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-ciclohexil)-etil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	451	éster 4-{2-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-etil)-ciclohexil-metílico del ácido trans-metanosulfónico	Etil-(2-hidroxi-etil)- amina
14.12	trans-N-Metil-N-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-ciclohexil]-etil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	462	éster 4-{2-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-etil)-ciclohexil-metílico del ácido trans-metanosulfónico	1-Metil- piperazina
14.13	trans-N-(2-{4-[(2-	423	éster 4-{2-[metil-	2-

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
5 10 15 20	hidroxi-etilamino)- metil]-ciclohexil)- etil)-N-metil-4- trifluorometil- bencenosulfonamida		(4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-etil)- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	Hidroxi- etilami- na
25 30 35	14.14 trans-N-Metil-N-[2- (4-metilaminometil- ciclohexil)-etil]- 4-trifluorometil- bencenosulfonamida	393	éster 4-{2-[metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-etil)- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	Metil- amina
40 45 50	14.15 trans-N-(2-{4-[(2- Hidroxi-1,1- dimetil-etilamino)- metil]-ciclohexil)- etil)-N-metil-4- trifluorometil- bencenosulfonamida	451	éster 4-{2-[metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-etil)- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	2-Amino- 2-metil- propanol
55 60 65	14.16 trans-N-[2-(4- alilaminometil- ciclohexil)-etil]- N-metil-4- trifluorometil- bencenosulfonamida	419	éster 4-{2-[metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-etil)- ciclohexilmetílico del ácido trans-	Alil- amina

ES 2 276 974 T3

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
			metanosulfónico	
14.17	trans-N-Metil-N-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-ciclohexil)-etil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	447	éster 4-{2-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-etil}-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico	Piperi- dina
14.18	éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-metil-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-ciclohexil)-etil]-carbámico	427	éster 4-{2-[metil-(4-trifluorometil-fenoxicarbonil)-amino]-etil}-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico	Piperi- dina
14.19	éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-ciclohexil)-etil]-carbámico	393 (1 Cl)	éster 4-{2-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-etil}-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico	Piperi- dina
14.20	éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[2-(4-{[etil-(2-hidroxi-etil)-	397 (1 Cl)	éster 4-{2-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-etil}-ciclohexil-	Etil-(2- hidroxi- etil)- amina

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
	amino]-metil)- ciclohexil)-etil]- metil-carbámico		metílico del ácido trans-metanosulfó- nico	
14.21	éster 4-cloro- fenílico del ácido (1 trans-[2-(4- etilaminometil- ciclohexil)-etil]- metil-carbámico	353 (1 Cl)	éster 4-{2-[(4- cloro-fenoxicarbo- nil)-metil-amino]- etil)-ciclohexil- metílico del ácido trans-metanosulfó- nico	Etilami- na
14.22	éster 4-cloro- fenílico del ácido (1 trans-[2-(4- dimetilamino-metil- ciclo-hexil)-etil]- metil-carbámico	353 (1 Cl)	éster 4-{2-[(4- cloro-fenoxicar- bonil)-metil-amino]- etil)- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	Dimeti- lamina
14.23	éster 4-cloro-fení- lico del ácido (1 trans-(2-{4-[(alil- metil-amino)- metil]-ciclohexil)- etil)-metil- carbá- mico	379 (1 Cl)	éster 4-{2-[(4- cloro-fenoxicarbo- nil)-metil-amino]- etil)-ciclohexil- metílico del ácido trans-metanosulfó- nico	N-Alil- metil- amina
14.24	éster 4-cloro-fení- lico del ácido (1	379 (1	éster 4-{2-[(4- cloro-fenoxicarbo-	Pirroli- dina

---

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
	trans-Metil-[2-(4-pirrolidin-1-ilmetil-ciclohexil)-etil]-carbámico	Cl)	nil)-metil-amino]-etil)-ciclohexil-metílico del ácido trans-metanosulfónico	
14.25	éster 4-clorofenílico del ácido trans-Metil-[2-(4-metilaminometil-ciclohexil)-etil]-carbámico	339 (1 Cl)	éster 4-{2-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-etil)-ciclohexil-metílico del ácido trans-metanosulfónico	Metilamina
14.26	trans-4-Cloro-N-metil-N-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-ciclohexil)-etil]-bencenosulfonamida	413 (1 Cl)	éster 4-{2-[(4-cloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-etil)-ciclohexil-metílico del ácido trans-metanosulfónico	Piperidina
14.27	trans-4-Cloro-N-[2-(4-dimetilaminometil-ciclohexil)-etil]-N-metilbencenosulfonamida	373 (1 Cl)	éster 4-{2-[(4-cloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-etil)-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico	Dimetilamina

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
5 10 15 20	14.28 trans-4-Cloro-N- metil-N-[2-(4- pirrolidin-1- ilmetil-ciclo- hexil)-etil]- bencenosulfonamida	399  (1 Cl)	éster 4-{2-[(4- cloro-bencenosulfo- nil)-metil-amino]- etil}-ciclohexilme- tílico del ácido trans-metanosulfó- nico	Pirroli- dina
25 30 35	14.29 trans-N-(2-{4- [(alil-metil- amino)-metil]- ciclohexil)-etil)- 4-cloro-N-metil- bencenosulfonamida	399  (1 Cl)	éster 4-{2-[(4- cloro-bencenosulfo- nil)-metil-amino]- etil}-ciclohexilme- tílico del ácido trans-metanosulfó- nico	N-Alil- metil- amina
40 45 50 55	14.30 trans-4-Cloro-N- metil-N-[2-(4- metilaminometil- ciclohexil)-etil]- bencenosulfonamida	359  (1 Cl)	éster 4-{2-[(4- cloro-bencenosulfo- nil)-metil-amino]- etil}-ciclohexilme- tílico del ácido trans-metanosulfó- nico	Metila- mina
60 65	14.31 trans-4-Cloro-N-[2- (4-{{etil-(2- hidroxi-etil)- amino}-metil)- ciclohexil)-etil]-	417  (1 Cl)	éster 4-{2-[(4- cloro-bencenosulfo- nil)-metil-amino]- etil}-ciclohexilme- tílico del ácido	Etil-(2- hidroxi- etil)- amina

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
	N-metil-benceno- sulfonamida		trans-metanosulfó- nico	
14.32	trans-4-Cloro-N-[2- (4-etilaminometil- ciclohexil)-etil]- N-metil-benceno- sulfonamida	373 (1 Cl)	éster 4-{2-[(4- cloro-bencenosulfo- nil)-metil-amino]- etil}-ciclohexilme- tílico del ácido trans-metanosulfó- nico	Etilami- na
14.33	éster 4-cloro- fenílico del ácido trans-(2-{4-[(6- Hidroxi- hexilamino)-metil]- ciclohexil}-etil)- metil-carbámico	425 (1 Cl)	éster 4-{2-[(4- cloro-fenoxicarbo- nil)-metil-amino]- etil}-ciclohexil- metílico del ácido trans-metanosulfó- nico	6- Hidroxi- hexila- mina
14.34	éster 4-cloro- fenílico del ácido trans-(2-{4-[(5- Hidroxi-pentil- amino)-metil]- ciclohexil}-etil)- metil-carbámico	411 (1 Cl)	éster 4-{2-[(4- cloro-fenoxicarbo- nil)-metil-amino]- etil}-ciclohexilme- tílico del ácido trans-metanosulfó- nico	5- Hidroxi- pentila- mina
14.35	trans-4-Cloro-N-(2- {4-[(5-hidroxi- pentilamino)-	431 (1 Cl)	éster 4-{2-[(4- cloro-bencenosulfo- nil)-metil-amino]-	5- Hidroxi- pentila-

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
	metil]-ciclohexil)- etil)-N-metil- bencenosulfonamida		etil)-ciclohexilme- tílico del ácido trans-metanosulfó- nico	mina
14.36	trans-4-Cloro-N-(2- {4-[(6-hidroxi- hexilamino)-metil]- ciclohexil}-etil)- N-metil-benceno- sulfonamida	445 (1 Cl)	éster 4-{2-[(4-6- cloro-bencenosulfo- nil)-metil-amino]- etil)-ciclohexilme- tílico del ácido trans-metanosulfó- nico	Hidroxi- hexila- mina
14.37	hidrocloruro del éster 4-trifluo- rometil-fenílico del ácido trans-[2- (4-{[Etil-(2- hidroxi-etil)- amino]-metil}- ciclohexil)-etil]- metil-carbámico;	431	éster 4-{2-[metil- (4-trifluorometil- fenoxicarbonil)- amino]-etil)- ciclohexilmetílico del ácido trans- metanosulfónico	Etil-(2- hidroxi- etil)- amina

## Ejemplo 15 de preparación

## 15.1

Una solución de 14,36 g (82,5 mmol) de dietil-azo-dicarboxilato en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en 30 minutos a una solución de 11,4 g (75,0 mmol) de éster metílico del ácido 4-hidroxi-benzoico, 20,65 g (78,8 mmol) de trifetilfosfina y 13,5 g (75,0 mmol) de 4-benciloxi-1-butanol disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió 1 g de trifetilfosfina y la agitación continuó durante 1 hora a temperatura ambiente y durante 30 minutos a reflujo. La mezcla de reacción se diluyó entonces con 200 ml de hexano y se filtró. El filtrado se vertió en 200 ml de una solución saturada de carbonato potásico y se extrajo 3 veces con 200 ml de acetato de etilo. Las fases combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó bajo presión reducida. El residuo formado se cromatógrafió

## ES 2 276 974 T3

sobre gel de sílice con una mezcla de 98:2 v/v de diclorometano y éter como eluyente proporcionando 21,8 g (92,4%) de éster metílico del ácido 4-(4-benciloxi-butoxi)-benzoico como un aceite viscoso incoloro, MS: 314 (M<sup>+</sup>).

### 15.2

2,7 g (8,6 mmol) de éster metílico del ácido 4-(4-benciloxi-butoxi)-benzoico se disolvieron en 15,0 ml de metanol. Se añadieron 0,3 g de paladio sobre carbón (10%) y la mezcla de reacción se hidrogenó a presión normal hasta que el consumo del hidrógeno llegó a su fin. Entonces, se filtró sobre celite y se evaporó proporcionando 1,79 g (93%) de éster metílico del ácido 4-(4-hidroxi-butoxi)-benzoico como un sólido incoloro, MS: 224 (M<sup>+</sup>).

### 15.3

4,0 g (17,8 mmol) de éster metílico del ácido 4-(4-hidroxi-butoxi)-benzoico se disolvieron en 200,0 ml de metanol. Se añadieron 0,4 ml de trietilamina y 4,0 g de rodio sobre carbón (5%) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 10 bar de presión de hidrógeno y temperatura ambiente hasta que el consumo del hidrógeno llegó a su fin. Entonces, se filtró sobre celite y se evaporó. El residuo formado se cromatógrafió sobre gel de sílice con una mezcla 95:5 v/v de diclorometano y metanol como eluyente proporcionando 3,1 g (75,4%) de éster metílico del ácido cis- y trans-4-(4-hidroxi-butoxi)-ciclohexanocarboxílico (9:1) como un aceite viscoso incoloro, MS: 231 (MH<sup>+</sup>).

### 15.4

Se añadieron lentamente 1,6 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 1,45 g (6,3 mmol) de éster metílico del ácido cis- y trans-4-(4-hidroxi-butoxi)-ciclohexanocarboxílico (9:1) y se disolvieron 1,9 g (7,55 mmol) de bencil 2,2,2-tricloro-acetimidato en 5 ml de diclorometano y 5 ml de ciclohexano. Tras agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se vertió en 50 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo 3 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo formado se cromatógrafió sobre gel de sílice con una mezcla 95:5 v/v de diclorometano y éter como eluyente proporcionando 1,0 g (49,5%) de éster metílico del ácido cis- y trans-4-(4-benciloxi-butoxi)-ciclohexanocarboxílico (9:1) como un aceite viscoso incoloro, MS: 229 [(M-91(C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>))<sup>+</sup>], 214 [(M-106(C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O))<sup>+</sup>].

### 15.5

Se añadió 1 ml (1,6 mmol) de una solución 1 M de n-butil litio en hexano a -78°C a una solución de 0,2 g (1,3 mmol) de diisopropilamina disuelta en 5 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a esta temperatura. Entonces, una solución de 0,480 g (1,50 mmol) de éster metílico del ácido cis- y trans-4-(4-benciloxi-butoxi)-ciclohexanocarboxílico (9:1) disueltos en 2 ml de tetrahidrofurano se añadió lentamente a -78°C. Tras agitar durante 15 minutos a -78°C, se añadieron 0,5 ml de metanol y la mezcla de reacción se vertió sobre 50 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo 3 veces con 100 ml de éter. Las fases combinadas de éter se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo formado, el éster metílico del ácido cis- y trans-4-(4-benciloxi-butoxi)-ciclohexano-carboxílico (58:42), se cromatógrafió sobre gel de sílice con una mezcla 9:1 v/v de diclorometano y éter como eluyente proporcionando 0,231 g (48,1%) de éster metílico del ácido cis-4-(4-benciloxi-butoxi)-ciclohexanocarboxílico como un aceite viscoso incoloro, MS: 229 [(M-91(C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>))<sup>+</sup>], 214 [(M-106(C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O))<sup>+</sup>] y 0,152 g (31,7%) de éster metílico del ácido trans-4-(4-benciloxi-butoxi)-ciclohexanocarboxílico como un aceite viscoso incoloro, MS: 229 [(M-91(C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>))<sup>+</sup>], 214 [(M-106(C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O))<sup>+</sup>].

### 15.6

0,730 g (18,3 mmol) de hidróxido sódico disueltos en 3 ml de agua se añadieron a una solución de 2,48 g (7,73 mmol) de éster metílico del ácido trans-4-(4-benciloxi-butoxi)-ciclohexanocarboxílico en 25 ml de dioxano. Tras agitar la mezcla de reacción durante 2 horas a reflujo, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de una mezcla de hielo/ cloruro de hidrógeno acuoso 4N, se evaporó en parte y luego se extrajo 3 veces con 100 ml de diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron bajo presión reducida. Se obtuvieron de este modo 2,25 g (95%) de ácido trans-4-(4-benciloxi-butoxi)-ciclohexanocarboxílico como un aceite viscoso marrón claro, MS: 305 [(M-H)<sup>-</sup>].

### 15.7

Se disolvieron 2,22 g (7,25 mmol) de ácido trans-4-(4-benciloxi-butoxi)-ciclohexanocarboxílico en 10 ml de cloruro de tionilo y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 hora. Entonces se evaporó y el residuo formado se disolvió en 10 ml de diclorometano. Esta solución se añadió lentamente a una mezcla vigorosamente agitada de 10 ml de metilamina en agua (40%) y 50 ml de diclorometano a -5°C. Continuó la agitación intensa a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo 2 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con una solución de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó bajo presión reducida. Se obtuvieron de este modo 2,27 g (98%) de metilamida del ácido trans-4-(4-benciloxi-butoxi)-ciclohexanocarboxílico como un aceite viscoso marrón claro, MS: 320 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 276 974 T3

### 15.8

2,2 g (6,88 mmol) de metilamida del ácido trans-4-(4-benciloxi-butoxi)-ciclohexanocarboxílico disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano se añadieron lentamente a una suspensión de 0,261 g de hidruro de aluminio litio en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó entonces a 50°C durante 2 horas, se enfrió a 0°C, se trató con 2 g de hielo, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar 2,05 g (97,4%) de trans-[4-(4-benciloxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-metil-amina como un aceite viscoso marrón claro, MS: 306 (MH<sup>+</sup>).

### 15.9

Se disolvieron 2,05 g (6,71 mmol) de trans-[4-(4-benciloxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-metil-amina en 15 ml de metanol, se enfrió a -10°C y se trató de golpe con 1,61 g (7,38 mmol) de di-terc-butil-dicarbonato. Luego, la mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadieron 2 ml de agua y 1 ml de trietilamina y la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. Se vertió entonces en 50 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo 3 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo formado se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla 9:1 v/v de diclorometano y éter como eluyente proporcionando 2,15 g (79%) de éster terc-butílico del ácido trans-[4-(4-benciloxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico como un aceite viscoso incoloro, MS: 406 (MH<sup>+</sup>).

### 15.10

Se disolvieron 2,15 g (5,3 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans-[4-(4-benciloxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico en 20,0 ml de metanol, se añadieron 0,3 g de paladio sobre carbón (10%) y la mezcla de reacción se hidrogenó a presión normal hasta que el consumo del hidrógeno llegó a su fin. Luego, se filtró sobre celite y se evaporó proporcionando 1,60 g (95,6%) de éster terc-butílico del ácido trans-[4-(4-hidroxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico como un aceite viscoso incoloro, MS: 315 (M<sup>+</sup>).

### 15.11

En analogía a la secuencia descrita en los ejemplos 1.5 y 1.6, el éster terc-butílico del ácido trans-[4-(4-hidroxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en metanol/agua seguido por acilación con 4-trifluorometil-bencenosulfocloruro proporcionando trans-N-[4-(4-hidroxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido incoloro, MS: 424 (M<sup>+</sup>).

### 15.12

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 3.4, la trans-N-[4-(4-hidroxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida se trató con cloruro de metanosulfonilo para proporcionar el éster 4-(4-[[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonyl)-amino]-metil]-ciclohexiloxi)-butílico del ácido trans-metanosulfónico como un sólido incoloro, MS: 502 (M<sup>+</sup>).

### 15.13

En analogía a la secuencia descrita en los ejemplos 1.5 y 1.6, éster terc-butílico del ácido trans-[4-(4-hidroxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en metanol/agua seguida por acilación con 4-cloro-bencenosulfocloruro proporcionando trans-4-cloro-N-[4-(4-hidroxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-N-metil-bencenosulfonamida como un aceite viscoso incoloro, MS: 390 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### 15.14

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 3.4, la trans-4-cloro-N-[4-(4-hidroxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-N-metil-bencenosulfonamida se trató con cloruro de metanosulfonilo para proporcionar el éster 4-(4-[[4-cloro-bencenosulfonyl]-metil-amino]-metil]-ciclohexiloxi)-butílico del ácido trans-metanosulfónico como un sólido incoloro, MS: 468 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### 15.15

En analogía a la secuencia descrita en los ejemplos 1.5 y 1.7, el éster terc-butílico del ácido trans-[4-(4-hidroxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en metanol/agua seguida por acilación con 4-clorofenil cloroformiato proporcionando éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(4-hidroxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico como un aceite viscoso incoloro, MS: 370 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### 15.16

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 3.4, el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(4-hidroxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico se trató con cloruro de metanosulfonilo para proporcionar el éster 4-(4-[[4-

## ES 2 276 974 T3

cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-metil}-ciclohexiloxi)-butílico del ácido trans-metanosulfónico como un viscoso incoloro, MS: 448 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

15.17

5

En analogía a la secuencia descrita en los ejemplos 15.6, 15.7, 15.8, 15.9 y 15.10, el éster metílico del ácido cis-4-(4-benciloxi-butoxi)-ciclohexanocarboxílico (ejemplo 15.5) se hidrolizó con hidróxido sódico en agua/dioxano, luego, el ácido formado se convirtió en su N-metil-amida, que se redujo con hidruro de aluminio litio, se trató con di-terc-butyl-dicarbonato y se hidrogenó proporcionando éster terc-butílico del ácido cis-[4-(4-hidroxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico como un aceite viscoso incoloro, MS: 316 (MH<sup>+</sup>).

10

15.18

En analogía a la secuencia descrita en los ejemplos 1.5 y 1.6, el éster terc-butílico del ácido cis-[4-(4-hidroxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en metanol/agua seguida por acilación con 4-cloro-bencenosulfocloruro proporcionando cis-4-cloro-N-[4-(4-hidroxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-N-metil-bencenosulfonamida como un aceite viscoso incoloro, MS: 300 [(M-89(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>))<sup>+</sup>, 1 Cl].

15

15.19

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 3.4, la cis-4-cloro-N-[4-(4-hidroxi-butoxi)-ciclohexilmetil]-N-metil-bencenosulfonamida se trató con cloruro de metanosulfonilo para proporcionar éster 4-(4-[(4-cloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-metil)-ciclohexiloxi)-butílico del ácido cis-metanosulfónico como un aceite viscoso incoloro, MS: 468 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

20

25

Ejemplo 16

En analogía al método descrito en el ejemplo 2.1, los ésteres del ácido metanosulfónico se trataron con aminas secundarias o primarias en metanol o N,N-dimetilacetamida para proporcionar productos de amina terciaria o secundaria como se lista en la siguiente tabla.

30

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	ésteres del ácido me- tanosulfónico	Amina
16.1	trans-N-(4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexilmetil)-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida	443 (1 Cl)	éster 4-(4-[(4-cloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-metil)-ciclohexiloxi)-butílico del ácido trans-metanosulfónico	N-Alil-metil-amina
16.2	cis-N-(4-[4-(Alil-metil-amino)-butoxi]-ciclohexilmetil)-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida	443 (1 Cl)	éster 4-(4-[(4-cloro-benceno-sulfonil)-metil-amino]-metil)-ciclohexiloxi)-butílico del ácido cis-metanosulfónico	N-Alil-metil-amina

35

40

45

50

55

60

65

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	ésteres del ácido me- tanosulfónico	Amina
16.3	éster 4-cloro- fenílico del áci- do trans-{4-[4- (Alil-metil- amino)-butoxi]- ciclohexilmetil}- metil-carbámico	423 (1 Cl)	éster 4-(4-{{(4-cloro- fenoxi-carbonil)- metil-amino}-metil}- ciclohexiloxi)- butílico del ácido trans-metano-sulfónico	N-Alil- metil- amina
16.4	trans-N-{4-[4- (Alil-metil- amino)-butoxi]- ciclohexilmetil}- N-metil-4- trifluorometil- bencenosulfonami- da	477	éster 4-(4-{{[metil-(4- trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-metil}- ciclohexiloxi)- butílico del ácido trans-metanosulfónico	N-Alil- metil- amina
16.5	trans-N-(4-{4- [etil-(2-hidroxi- etil)-amino]- butoxi}- ciclohexilmetil)- N-metil-4- trifluorometil- bencenosulfonami- da	495	éster 4-(4-{{[metil-(4- trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-metil}- ciclohexiloxi)- butílico del ácido trans-metanosulfónico	Etil-(2- hidroxi- etil)- amina

## ES 2 276 974 T3

### Ejemplo 17 de preparación

#### 17.1

5 A una solución enfriada con hielo seco de 4 g (11.8 mmol) de éster etílico del ácido trans-3-{4-[2-(terc-butoxi-carbonil-metil-amino)-etil]-ciclohexil}-(E)-acrílico (ejemplo 11.10) en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió de -75°C a -63°C en 15 minutos 23,6 ml (28,3 mmol) de una solución de hidruro de diisobutil-aluminio (1,2 M en tolueno). Después la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -75°C, se añadieron 20 ml de metanol a -75°C a esta mezcla. La temperatura se llevó a 20°C y se añadió 20 ml de una solución 1N de cloruro de hidrógeno. La mezcla de reacción se partió entre éter, solución de cloruro de hidrógeno 1N, solución de hidrógeno carbonato sódico y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida proporcionando 3,61 g de éster terc-butílico del ácido trans-{2-[4-(3-hidroxi-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico como un aceite viscoso ligeramente amarillo, MS: 298 (MH<sup>+</sup>).

#### 17.2

15 Una solución de 200 mg (0,672 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans{2-[4-(3-hidroxi-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico en 2 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró entonces bajo presión reducida. La sal de HCl bruta se trituró dos veces con éter seco y el producto cristalino se secó entonces durante varias horas a 45°C y 15 mbar para proporcionar 155 mg (98,6%) de sal de HCl de trans-3-[4-(2-metilamino-etil)-ciclohexil]-(E)-prop-2-en-1-ol pura como cristales incoloros, MS: 198 (MH<sup>+</sup>).

#### 17.3

25 A una solución de 150 mg (0,642 mmol) de sal de HCl de trans-3-[4-(2-metilamino-etil)-ciclohexil]-(E)-prop-2-en-1-ol y 125 mg (0,654 mmol) de 4-clorofenil cloroformiato en 1,5 ml de diclorometano se añadió a temperatura ambiente 0,55 ml (3,21 mmol) de diisopropil etil amina. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se extrajo en éter y se lavó con una solución 1N de cloruro de hidrógeno y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida y el residuo se cromatografió entonces sobre gel de sílice con una mezcla 2:1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente proporcionando 146 mg (64,7%) de éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(3-hidroxi-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico, MS: 369 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 1 Cl).

#### 17.4

35 A una solución enfriada con hielo de 135 mg (0,384 mmol) de éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(3-hidroxi-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico y 0,089 ml (0,77 mmol) de 2,6-lutidina en 2 ml de diclorometano se añadió bajo agitación 0,033 ml (0,422 mmol) de cloruro de metano sulfonilo. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, se extrajo entonces en éter y se lavó con una solución 1N de cloruro de hidrógeno y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida y el residuo se cromatografió entonces sobre gel de sílice con una mezcla 4:1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente proporcionando 90 mg (63,4%) de éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(3-cloro-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico como un aceite viscoso incoloro, MS: 370 (MH<sup>+</sup>, 2 Cl).

#### 17.5

45 En analogía a la secuencia descrita en los ejemplos 17.1 y 17.2, el éster metílico del ácido trans-3-{4-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ciclohexil}-(E,Z)-acrílico (E:Z=9:1) (ejemplo 7.1) se redujo con hidruro de diisobutil-aluminio seguido de la eliminación de la función terc-butoxicarbonilo protectora con una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano para proporcionar trans-3-(4-metilaminometil-ciclohexil)-(E,Z)-prop-2-en-1-ol (E:Z=9:1) como un aceite viscoso incoloro, que se utilizó sin más caracterización.

#### 17.6

55 En analogía a la secuencia descrita en los ejemplos 1.6 y 17.4, el trans-3-(4-metilaminometil-ciclohexil)-(E,Z)-prop-2-en-1-ol (E:Z=9:1) reaccionó con sulfocloruro de 4-trifluorometil-benceno y carbonato potásico (se disolvieron en la mínima cantidad de agua) en tetrahidrofurano para proporcionar trans-N-[4-(3-hidroxi-(E,Z)-propenil)-ciclohexil-metil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (E:Z=9:1) como un aceite viscoso incoloro, MS: 409 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>). Se trató a continuación con sulfonilcloruro de metano y 2,6-lutidina en diclorometano para proporcionar trans-N-[4-(3-cloro-(E,Z)-propenil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (E:Z=9:1) como un aceite viscoso incoloro, MS: 410 (MH<sup>+</sup>, 1 Cl).

#### 17.7

65 En analogía a la secuencia descrita en los ejemplos 17.3 y 17.4, HCl de trans-3-[4-(2-metilamino-etil)-ciclohexil]-(E)-prop-2-en-1-ol reaccionó con sulfocloruro de 4-trifluorometil-benceno en diclorometano en presencia de diisopropil etil amina seguida por tratamiento con sulfonilcloruro de metano y 2,6-lutidina en diclorometano para propor-

## ES 2 276 974 T3

cionar trans-N-{2-[4-(3-cloro-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un aceite viscoso incoloro, MS: 424 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### Ejemplo 18

5

#### 18.1

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(3-cloro-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico reaccionó con piperidina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-{2-[4-(3-piperidin-1-il-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-carbámico como un aceite viscoso incoloro, MS: 419 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

#### 18.2

15 En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(3-cloro-(E,Z)-propenil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (E:Z=9:1) reaccionó con piperidina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-metil-N-[4-(3-piperidin-1-il-(E,Z)-propenil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (E:Z=9:1) como un sólido amarillo, MS: 459 (MH<sup>+</sup>).

20 18.3

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(3-cloro-(E,Z)-propenil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (E:Z=9:1) reaccionó con etil-(2-hidroxi-etil)-amina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-(E,Z)-propenil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (E:Z=9:1) como un sólido incoloro, MS: 463 (MH<sup>+</sup>).

#### 18.4

30 En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-{2-[4-(3-cloro-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con N-alil-metil-amina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-(2-{4-[3-(alil-metil-amino)-(E)-propenil]-ciclohexil]-etil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un aceite viscoso incoloro, MS: 459 (MH<sup>+</sup>).

#### 18.5

35

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-{2-[4-(3-cloro-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con dimetil-amina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar la trans-N-{2-[4-(3-dimetilamino-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un aceite viscoso incoloro, MS: 433 (MH<sup>+</sup>).

40

#### 18.6

45 En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-{2-[4-(3-cloro-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con piperidina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar la trans-N-metil-N-{2-[4-(3-piperidin-1-il-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un aceite viscoso incoloro, MS: 473 (MH<sup>+</sup>).

#### 18.7

50 En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-{2-[4-(3-cloro-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con etilamina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar la trans-N-{2-[4-(3-etilamino-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un aceite viscoso incoloro, MS: 433 (MH<sup>+</sup>).

55 18.8

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(3-cloro-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico reaccionó con N-alil-metil-amina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(2-{4-[3-(alil-metil-amino)-(E)-propenil]-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico como un aceite viscoso amarillo claro, MS: 405 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

60

#### 18.9

65 En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(3-cloro-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico reaccionó con dimetilamina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(3-dimetilamino-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico como un aceite viscoso amarillo claro, MS: 379 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

## ES 2 276 974 T3

### 18.10

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(3-cloro-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico reaccionó con etilamina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(3-etilamino-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico como un aceite viscoso amarillo claro, MS: 379 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### 18.11

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(3-cloro-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico reaccionó con pirrolidina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-{2-[4-(3-pirrolidin-1-il-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-carbámico como un aceite viscoso amarillo, MS: 405 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### 15 Ejemplo 19 de preparación

#### 19.1

Una mezcla heterogénea de 1,59 g (4,35 mmol) de trans-N-(4-hidroximetil-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 5.1), 5,0 ml de diclorometano, 37,2 g (174 mmol) de (E)-1,4-dibromo-2-buteno, 15,0 ml de una solución 50% p/p de hidróxido sódico y 0,44 g (1,3 mmol) de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 días. Tras esto, se añadieron 30 ml de agua desionizada y la mezcla de reacción se extrajo con 3 porciones de n-hexano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron entonces con agua (3 veces), una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, salmuera y finalmente se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó bajo presión reducida. El exceso de (E)-1,4-dibromo-2-buteno se eliminó por destilación bajo presión reducida (0,5 torr) a 100°C. El residuo así obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla 3:1 v/v de diclorometano y hexano como eluyente proporcionando 1,51 g (69,6%) de trans-N-[4-(4-bromo-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido amarillo pálido, MS: 515 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 1Br).

#### 19.2

En analogía al método descrito en el ejemplo 19.1, la trans-N-(4-hidroximetil-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 5.1) reaccionó con 1,4-dibromo-butano en diclorometano y una solución acuosa de hidróxido sódico en presencia de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio para proporcionar trans-N-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexil-metil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido incoloro, MS: 500 (MH<sup>+</sup>, 1Br).

#### 19.3

En analogía al método descrito en el ejemplo 19.1, el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-hidroximetil-ciclohexilmetil)-metil-carbámico (ejemplo 5.3) reaccionó con 1,4-dibromo-butano en diclorometano y solución acuosa de hidróxido sódico en presencia de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio para proporcionar el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico como un sólido incoloro, MS: 446 (MH<sup>+</sup>, 1Cl, 1Br).

### Ejemplo 20

#### 20.1

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(4-bromo-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con piperidina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-metil-N-[4-(4-piperidin-1-il-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido amarillo, MS: 503 (MH<sup>+</sup>).

#### 20.2

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(4-bromo-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con pirrolidina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-metil-N-[4-(4-pirrolidin-1-il-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido amarillo claro, MS: 489 (MH<sup>+</sup>).

#### 20.3

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(4-bromo-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con etil-(2-hidroxi-etil)-amina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-(E)-but-2-eniloximetil]-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido amarillo claro, MS: 507 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 276 974 T3

20.4

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(4-bromo-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con N-alil-metil-amina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-{4-[4-(alil-metil-amino)-(E)-but-2-eniloximetil]-ciclohexilmetil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un aceite viscoso amarillo claro, MS: 489 (MH<sup>+</sup>).

20.5

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(4-bromo-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con bis-(2-hidroxi-etil)-amina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-(4-{4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-(E)-but-2-eniloximetil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido amarillo claro, MS: 523 (MH<sup>+</sup>).

20.6

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(4-bromo-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con metilamina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-metil-N-[4-(4-metilamino-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido amarillo claro, MS: 449 (MH<sup>+</sup>).

20.7

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(4-bromo-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con (2-hidroxi-etil)-metil-amina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-(E)-but-2-eniloximetil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido amarillo claro, MS: 493 (MH<sup>+</sup>).

20.8

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(4-bromo-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con morfolina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-metil-N-[4-(4-morfolin-4-il-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido amarillo claro, MS: 505 (MH<sup>+</sup>).

20.9

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, trans-N-[4-(4-bromo-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con 1-terc-butoxicarbonil piperazina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente seguida por tratamiento con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-metil-N-[4-(4-piperazin-1-il-(E)-but-2-eniloxi-metil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido amarillo claro, MS: 504 (MH<sup>+</sup>).

20.10

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con piperidina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-metil-N-[4-(4-piperidin-1-il-butoximetil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido amarillo claro, MS: 505 (MH<sup>+</sup>).

20.11

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con (2-hidroxi-etil)-metil-amina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-butoximetil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido incoloro, MS: 495 (MH<sup>+</sup>).

20.12

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con pirrolidina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-metil-N-[4-(4-pirrolidin-1-il-butoximetil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido amarillo, MS: 491 (MH<sup>+</sup>).

20.13

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con N-alil-metil-amina en N,N-dimetilacetamida a temperatura

## ES 2 276 974 T3

ambiente para proporcionar trans-N-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoximetil]-ciclohexilmetil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido amarillo, MS: 491 (MH<sup>+</sup>).

20.14

5

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con etil-(2-hidroxi-etil)-amina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoximetil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido incoloro, MS: 509 (MH<sup>+</sup>).

10

20.15

15 En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con dimetil-amina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar la trans-N-[4-(4-dimetilamino-butoximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido incoloro, MS: 465 (MH<sup>+</sup>).

20.16

20 En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con bis-(2-hidroxi-etil)-amina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar trans-N-(4-{4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoximetil}-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido incoloro, MS: 525 (MH<sup>+</sup>).

25

20.17

30 En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, la trans-N-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida reaccionó con (S)-2-hidroxi-metil-pirrolidina en N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente para proporcionar la trans-N-{4-[4-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-butoximetil]-ciclohexilmetil}-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido incoloro, MS: 521 (MH<sup>+</sup>).

20.18

35 En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico reaccionó con pirrolidina en N,N-dimetilacetamida a 50°C durante 2 horas para proporcionar el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-[4-(4-pirrolidin-1-il-butoximetil)-ciclohexilmetil]-carbámico como un aceite viscoso incoloro, MS: 437 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

20.19

40

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico reaccionó con piperidina en N,N-dimetilacetamida a 50°C durante 2 horas para proporcionar el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-[4-(4-piperidin-1-il-butoximetil)-ciclohexilmetil]-carbámico como un aceite viscoso incoloro, MS: 451 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

45

20.20

50 En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico reaccionó con (2-hidroxi-etil)-metil-amina en N,N-dimetilacetamida a 50°C durante 3 horas para proporcionar el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-butoximetil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico como un aceite viscoso incoloro, MS: 441 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

20.21

55 En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico reaccionó con bis-(2-hidroxi-etil)-amina en N,N-dimetilacetamida a 50°C durante 3 horas para proporcionar el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-{4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoximetil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico como un aceite viscoso incoloro, MS: 471 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

60

20.22

65 En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico reaccionó con dimetilamina en N,N-dimetilacetamida a 50°C durante 3 horas para proporcionar éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(4-dimetilamino-butoximetil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico como un aceite viscoso amarillo claro, MS: 411 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

## ES 2 276 974 T3

20.23

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[4-(4-bromo-butoximetil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico reaccionó con etil-(2-hidroxi-etil)-amina en N,N-dimetilacetamida a 50°C durante 3 horas para proporcionar el éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoximetil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico como un aceite viscoso incoloro, MS: 455 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### Ejemplo 21 de preparación

21.1

Una solución de 12,64 g (36,17 mmol) de éster 4-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico (ejemplo 13.1) y 4,51 g (92 mmol) de cianuro sódico en 100 ml de dimetilformamida se agitó durante 6 horas a 110°C. La mezcla de reacción se extrajo entonces en éter y se lavó cuatro veces con agua. La capa de éter se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida, proporcionando 10,14 g de éster terc-butílico del ácido trans-[2-(4-cianometil-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico bruto como un aceite incoloro, que se utilizó sin más purificación.

21.2

90,4 ml (108,5 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio (1,2 M en tolueno) se dejó caer bajo agitación y enfriado con hielo seco de -70°C a -78°C, en 20 minutos, a una solución de 10,14 g (36,17 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans-[2-(4-cianometil-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico bruto en 90 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas de -70°C a -78°C. A esta mezcla de reacción se le añadió cuidadosamente 40 ml de HCl 4N (en agua), en 10 minutos a -78°C. La temperatura se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente. Tras agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre éter, HCl 1N y agua. La fase de éter se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida proporcionando 10,14 g de éster terc-butílico del ácido trans-metil-{2-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-etil}-carbámico bruto como un aceite incoloro, que se utilizó sin más purificación.

21.3

Se añadieron 800 mg (21 mmol) de hidruro de aluminio litio en 10 minutos a una solución de 4,5 g (15,87 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans-metil-{2-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-etil}-carbámico bruto en 40 ml de tetrahydrofurano. Tras agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, 40 ml de salmuera se vertieron cuidadosamente sobre la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante otros 20 minutos a temperatura ambiente y luego se repartió entre éter, HCl 1N y agua. Tras secar la fase de éter sobre sulfato sódico y la concentración bajo presión reducida, se obtuvieron 4,26 g de éster terc-butílico del ácido trans-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico, que se utilizó sin más purificación.

21.4

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 11.13, 11.14 y 11.15, el éster terc-butílico del ácido trans-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico reaccionó con cloruro de metanosulfonilo para proporcionar éster 2-[4-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-ciclohexil]-etilico del ácido trans-metanosulfónico, que se trató a continuación con cloruro de hidrógeno 4N en dioxano para proporcionar la sal de HCl del éster 2-[4-(2-metilamino-etil)-ciclohexil]-etilico del ácido trans-metanosulfónico como un sólido incoloro; el tratamiento de la sal de HCl del éster 2-[4-(2-metilamino-etil)-ciclohexil]-etilico del ácido trans-metanosulfónico con cloruro de 4-clorobenceno sulfonilo proporcionando entonces éster 2-(4-{2-[(4-cloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-etil}-ciclohexil)-etilico del ácido trans-metanosulfónico como un aceite incoloro, MS: 438 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

21.5

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 11.15, la sal de HCl del éster 2-[4-(2-metilamino-etil)-ciclohexil]-etilico del ácido trans-metanosulfónico se trató con 4-cloro-fenil-cloroformiato para proporcionar éster 2-(4-{2-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-etil}-ciclohexil)-etilico del ácido trans-metanosulfónico como un aceite incoloro, MS: 418 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

### Ejemplo 22

En analogía al método descrito en el ejemplo 12.1, los ésteres del ácido metanosulfónico reaccionaron con aminas primarias o secundarias en N,N-dimetilacetamida para proporcionar productos de amina terciaria o secundaria como se lista en la siguiente tabla:

ES 2 276 974 T3

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
22.1	éster 4-cloro- fenílico del ácido trans-Metil-{2-[4- (2-piperidin-1-il- etil)-ciclohexil]- etil}-carbámico	407 (1 Cl)	éster 2-(4-{2-[(4- cloro-fenoxicarbo- nil)-metil-amino]- etil}-ciclohexil)- etílico del ácido trans-metanosulfó- nico	Piperi- dina
22.2	trans-4-Cloro-N- metil-N-{2-[4-(2- piperidin-1-il- etil)-ciclohexil]- etil}- bencenosulfonamida	427 (1 Cl)	éster 2-(4-{2-[(4- cloro-bencenosul- fonil)-metil- amino]-etil}- ciclohexil)-etílico del ácido trans- metanosulfónico	Piperi- dina
22.3	éster 4-cloro- fenílico del ácido	393 (1	éster 2-(4-{2-[(4- cloro-fenoxicarbo-	N-Alil- metil-

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
5 10 15	trans-(2-{4-[2-(Alil-metil-amino)-etil]-ciclohexil}-etil)-metil-carbámico	Cl)	nil)-metil-amino]-etil)-ciclohexil)-etílico del ácido trans-metanosulfónico	amina
20 25 30	22.4 éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(2-Dimetilamino-etil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico	367 (1 Cl)	éster 2-(4-{2-[(4-cloro-fenoxycarbonyl)-metil-amino]-etil)-ciclohexil)-etílico del ácido trans-metanosulfónico	Dimetilamina
35 40 45 50	22.5 éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(2-Etilamino-etil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico	367 (1 Cl)	éster 2-(4-{2-[(4-cloro-fenoxycarbonyl)-metil-amino]-etil)-ciclohexil)-etílico del ácido trans-metanosulfónico	Etilamina
55 60 65	22.6 éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-[2-(4-{2-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil}-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico	411 (1 Cl)	éster 2-(4-{2-[(4-cloro-fenoxycarbonyl)-metil-amino]-etil)-ciclohexil)-etílico del ácido trans-metanosulfónico	Etil-(2-hidroxi-etil)-amina

ES 2 276 974 T3

---

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
22.7	éster 4-cloro- fenílico del ácido trans-Metil-{2-[4- (2-metilamino- etil)-ciclohexil]- etil}-carbámico	353 (1 Cl)	éster 2-(4-{2-[(4- cloro-fenoxicarbo- nil)-metil-amino]- etil}-ciclohexil)- etílico del ácido trans-metanosulfó- nico	Metila- mina
22.8	éster 4-cloro- fenílico del ácido trans-(2-{4-[2-(6- Hidroxi- hexilamino)-etil]- ciclohexil}-etil)- metil-carbámico	439 (1 Cl)	éster 2-(4-{2-[(4- cloro-fenoxicarbo- nil)-metil-amino]- etil}-ciclohexil)- etílico del ácido trans-metanosulfó- nico	6- Hidroxi- hexila- mina
22.9	éster 4-cloro- fenílico del ácido trans-(2-{4-[2-(5- Hidroxi-pentil- amino)-etil]- ciclohexil}-etil)- metil-carbámico	425 (1 Cl)	éster 2-(4-{2-[(4- cloro-fenoxicarbo- nil)-metil-amino]- etil}-ciclohexil)- etílico del ácido trans-metanosulfó- nico	5- Hidroxi- pentila- mina
22.10	trans-4-Cloro-N-{2- [4-(2-dimetilamino- etil)-ciclohexil]- etil}-N-metil- bencenosulfonamida	387 (1 Cl)	éster 2-(4-{2-[(4- cloro-bencenosul- fonil)-metil-ami- no]-etil}-ciclo- hexil)-etílico del	Dimeti- lamina

ES 2 276 974 T3

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
			ácido trans-metano- sulfónico	
22.11	trans-N-(2-{4-[2-(alil-metil-amino)-etil]-ciclohexil}-etil)-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida	413 (1 Cl)	éster 2-(4-{2-[(4-cloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-etil}-ciclohexil)-etílico del ácido trans-metano-sulfónico	N-Alil- metil- amina
22.12	trans-4-cloro-N-metil-N-{2-[4-(2-metilamino-etil)-ciclohexil]-etil}-bencenosulfonamida	373 (1 Cl)	éster 2-(4-{2-[(4-cloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-etil}-ciclohexil)-etílico del ácido trans-metano-sulfónico	Metila- mina
22.13	trans-4-cloro-N-{2-[4-(2-etilamino-etil)-ciclohexil]-etil}-N-metil-bencenosulfonamida	387 (1 Cl)	éster 2-(4-{2-[(4-cloro-bencenosulfonil)-metil-amino]-etil}-ciclohexil)-etílico del ácido trans-metano-sulfónico	Etilami- na
22.14	trans-4-cloro-N-[2-(4-{2-[etil-(2-hidroxi-etil)-	431 (1 Cl)	éster 2-(4-{2-[(4-cloro-bencenosulfonil)-metil-amino-	Etil-(2- hidroxi- etil)-

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésteres del ácido metanosulfónico	Amina
	amino]-etil)- ciclohexil)-etil)- N-metil- bencenosulfonamida		no]-etil)-ciclo- hexil)-etílico del ácido trans-metano- sulfónico	amina

## Ejemplo 23 de preparación

## 23.1

Una solución de 257,6 g (982 mmol) de trifenilfosfina en 1 l de cloruro de metileno se trató con 162,8 g (491 mmol) tetrabromometano (la reacción se calentó en reflujo y se enfrió entonces con un baño de hielo) y tras 40 minutos a temperatura ambiente se trató con 157,4 ml (1129 mmol) de trietilamina (la reacción se calentó en reflujo y se volvió violeta oscuro). Tras enfriar (0°C), 62,7 g (245,5 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans-(4-formil-ciclohexilmetil)-metil-carbámico (ejemplo 1,2) en 600 ml de cloruro de metileno se añadieron durante 20 minutos. La solución se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, se evaporó y se filtró a través de gel de sílice (desactivada con hexano/Et<sub>3</sub>N) con una mezcla 99:1 a 4:1 v/v de hexano y éter como eluyente para proporcionar 61,5 g (61%) de éster terc-butílico del ácido trans-[4-(2,2-dibromo-vinil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico como un aceite marrón, MS: 409 (M, 2Br).

## 23.2

Una solución de 32,9 g (80 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans-[4-(2,2-dibromo-vinil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico en 640 ml de tetrahidrofurano se trató a -78°C con 105 ml (168 mmol) de n-butil-litio (ca 1,6 M en hexano). Tras 2 horas a esta temperatura, se añadió 24 g (800 mmol) de paraformaldehído. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas y tras 0,5 horas a esta temperatura se extrajo con agua/éter (3x). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl acuoso 10%, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. La purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 9:1 a 2:1) proporcionó 12,1 g (54%) de éster terc-butílico del ácido trans-[4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico como un aceite viscoso naranja, MS: 282 (MH<sup>+</sup>).

## 23.3

Una solución de 8,16 g (29 mmol) de éster terc-butílico del ácido trans-[4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico en 230 ml de cloruro de metileno se trató a 0°C con 2,48 ml (31,9 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y 5,05 ml (43,5 mmol) de 2,6-lutidina. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió (0°C) y se trató de nuevo con 0,68 ml (8,7 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y 1,68 ml (14,5 mmol) de 2,6-lutidina y se agitó durante 24 horas. Se añadió agua (35 ml) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Tras la extracción con NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada/éter (3x), las fases orgánicas se lavaron con NaCl acuoso 10%, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para proporcionar 12,5 g de éster 3-{4-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ciclohexil}-prop-2-inílico del ácido trans-metanosulfónico bruto como un aceite marrón, MS: 360 (MH<sup>+</sup>).

## 23.4

Una solución de 12,5 g (corresponde a 28,9 mmol) de éster 3-{4-[(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ciclohexil}-prop-2-inílico del ácido trans-metanosulfónico bruto en 160 ml de cloruro de metileno se trató a 0°C con 78 ml de ácido trifluoroacético (durante 30 minutos). Tras 15 minutos a esta temperatura, la reacción se evaporó, se redisolvió en tolueno y se evaporó (4x) para proporcionar 23,12 g de trifluoro-acetato del éster 3-(4-metilaminometil-ciclohexil)-prop-2-inílico del ácido trans-metanosulfónico bruto como un aceite viscoso marrón oscuro, MS: 260 (MH<sup>+</sup>).

## 23.5

Una solución de 7,70 g (corresponde a 9,63 mmol) de trifluoro-acetato del éster 3-(4-metilaminometil-ciclohexil)-prop-2-inílico del ácido trans-metanosulfónico bruto en 60 ml de cloruro de metileno se trató a 0°C con 1,61 ml (11,56 mmol) de 4-clorofenilcloroformiato y luego durante 3 minutos con 8,25 ml (48,17 mmol; 5 equivalentes) de base de Huenig. La reacción se agitó 45 horas a temperatura ambiente y se extrajo con KHSO<sub>4</sub> acuosa 10%/éter (3x). Las fases

## ES 2 276 974 T3

orgánicas se lavaron con NaCl acuosa 10% y se secó sobre sulfato sódico para proporcionar 5,3 g de éster 3-(4-{{(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-metil}-ciclohexil)-prop-2-inílico del ácido trans-metanosulfónico bruto como un aceite marrón oscuro, MS: 414 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

5 23.6

En analogía al ejemplo 23.5, el trifluoro-acetato del éster 3-(4-metilaminometil-ciclohexil)-prop-2-inílico del ácido trans-metanosulfónico y cloruro de 4-trifluorometil-bencenosulfonilo proporcionó el éster 3-(4-{{metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-metil}-ciclohexil)-prop-2-inílico del ácido trans-metanosulfónico como un aceite marrón oscuro, MS: 468 (MH<sup>+</sup>).

23.7

En analogía al ejemplo 23.5, el trifluoro-acetato del éster 3-(4-metilaminometil-ciclohexil)-prop-2-inílico del ácido trans-metanosulfónico y 4-trifluorofenilcloroformiato proporcionó el éster 3-(4-{{metil-(4-trifluorometil-fenoxicarbonil)-amino]-metil}-ciclohexil)-prop-2-inílico del ácido trans-metanosulfónico como un aceite marrón oscuro, MS: 448 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 24

20

24.1

Una solución de 222 mg (corresponde a 0,40 mmol) de éster 3-(4-{{(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-metil}-ciclohexil)-prop-2-inílico del ácido trans-metanosulfónico bruto en 4 ml de metanol se enfrió a 0°C, se trató con 0,34 ml (4 mmol) de piperidina y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada/éter (3x). La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol 99:1 a 98:2) proporcionó 92 mg (57%) de éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-[4-(3-piperidin-1-il-prop-1-inil)-ciclohexilmetil]-carbámico puro como un aceite viscoso amarillo claro, MS: 403 (MH<sup>+</sup>, 1Cl). Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los correspondientes mesilatos y aminas secundarias:

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

65

ES 2 276 974 T3

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésters del ácido me- tanosulfónico	Amina
24.2	éster 4-cloro- fenílico del ácido trans-(4-{3-[Etil- (2-hidroxi-etil)- amino]-prop-1- inil}-ciclohexil- metil)-metil- carbámico	407 (1 Cl)	éster 3-(4-{{(4- cloro-fenoxi-carbo- nil)-metil-amino}- metil}-ciclohexil)- prop-2-inílico del ácido trans- metanosulfónico	Etil-(2- hidroxi- etil)- amina
24.3	trans-N-Metil-N- [4-(3-piperidin-1- il-prop-1-inil)- ciclohexilmetil]- 4-trifluorometil- bencenosulfonamida	457	éster 3-(4-{{[metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-metil}- ciclohexil)-prop-2- inílico del ácido trans-metanosulfó- nico	Piperi- dina
24.4	trans-N-(4-{3- [Etil-(2-hidroxi- etil)-amino]-prop- 1-inil)- ciclohexilmetil)-	461	éster 3-(4-{{[metil- (4-trifluorometil- bencenosulfonil)- amino]-metil}- ciclohexil)-prop-2-	Etil-(2- hidroxi- etil)- amina

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Ésters del ácido me- tanosulfónico	Amina
	N-metil-4-tri- fluorometil-ben- cenosulfonamida		inílico del ácido trans-metanosulfó- nico	
24.5	éster 4- trifluorometil- fenílico del ácido trans-Metil-[4-(3- piperidin-1-il- prop-1-inil)- ciclohexilmetil]- carbámico	4-437	éster 3-(4-{[metil- (4-trifluorometil- fenoxicarbonil)- amino]-metil}- ciclohexil)-prop-2- inílico del ácido trans-metanosulfó- nico	Piperi- dina
24.6	éster 4-trifluoro- metil-fenílico del ácido trans-(4-{3- [Etil-(2-hidroxi- etil)-amino]-prop- 1-inil)- ciclohexilmetil)- metil-carbámico	441	éster 3-(4-{[metil- (4-trifluorometil- fenoxicarbonil)- amino]-metil}-ciclo- hexil)-prop-2- inílico del ácido trans-metanosulfó- nico	Etil-(2- hidroxi- etil)- amina

## Ejemplo 25

## 25.1

A una solución enfriada con hielo de 200 mg (0,46 mmol) de éster 3-(4-{2-[(4-cloro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-etil}-ciclohexil)-propílico del ácido trans-metanosulfónico (ejemplo 11.16) y 126 mg (1,85 mmol) de imidazol en 3,5 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron a 0°C 30,3 mg (0,69 mmol) de hidruro sódico (55% en aceite). La mezcla de reacción se agitó entonces durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras parar la reacción con una solución de cloruro de amonio, la mezcla de reacción se repartió entre agua y éter. Las fases combinadas de éter se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo formado se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla 95:5 v/v de acetato de etilo y metanol como eluyente proporcionando 103 mg (55%) de éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-{2-[4-(3-imidazol-1-il-propil)-ciclohexil]-etil}-metil-carbámico puro como un aceite viscoso incoloro, MS: 404 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 276 974 T3

### 25.2

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 25.1, el éster 4-{2-[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-etil}-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico (ejemplo 13.2) reaccionó con imidazol en N,N-dimetilformamida en presencia de hidruro sódico para proporcionar trans-N-[2-(4-imidazol-1-ilmetil-ciclohexil)-etil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un aceite viscoso incoloro, MS: 430 (MH<sup>+</sup>).

### 25.3

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 25.1, el éster 4-{[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-metil}-ciclohexilmetílico del ácido trans-metanosulfónico (ejemplo 5.2) reaccionó con imidazol en N,N-dimetilformamida en presencia de hidruro sódico para proporcionar trans-N-(4-imidazol-1-ilmetil-ciclohexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido incoloro, MS: 416 (MH<sup>+</sup>).

### 25.4

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 25.1, la trans-N-[4-(3-cloro-(E,Z)-propenil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (E:Z=9:1) (ejemplo 17.6) reaccionó con imidazol en N,N-dimetilformamida en presencia de hidruro sódico para proporcionar trans-N-[4-(3-imidazol-1-il-(E,Z)-propenil)-ciclohexilmetil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (E:Z=9:1) como un sólido amarillento, MS: 442 (MH<sup>+</sup>).

### 25.5

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 25.1, el éster 2-(4-{[metil-(4-trifluorometil-bencenosulfonil)-amino]-metil}-ciclohexil)-etilico del ácido trans-metanosulfónico (ejemplo 9,10) reaccionó con imidazol en N,N-dimetilformamida en presencia de hidruro sódico para proporcionar trans-N-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-ciclohexil-metil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido amarillento, MS: 430 (MH<sup>+</sup>).

### 25.6

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 25.1, la trans-N-[4-(4-bromo-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexil-metil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 19.1) reaccionó con imidazol en N,N-dimetilformamida en presencia de hidruro sódico para proporcionar trans-N-[4-(4-imidazol-1-il-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexil-metil]-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un sólido amarillento, MS: 486 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 26

### 26.1

Una solución de 77 mg (0,17 mmol) de trans-N-metil-N-[4-(4-metilamino-(E)-but-2-eniloximetil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (ejemplo 20.6), 0,044 g (0,34 mmol) de 4-cloro-2-metil-pirimidina [Ger. Offen. (1990), DE3905364 A1] y 0,06 ml (0,34 mmol) de N-etil-diisopropilamina en 1 ml de N,N-dimetilformamida se agitó durante 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente, se vertió en 30 ml de hielo-agua y se extrajo 3 veces con 10 ml de éter. Las fases combinadas de éter se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo formado se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla 95:5:1 v/v/v de diclorometano, metanol y amonio acuoso saturado como eluyente proporcionando 55 mg (59%) de trans-N-metil-N-(4-{4-[metil-(2-metil-pirimidin-4-il)-amino]-(E)-but-2-eniloximetil}-ciclohexilmetil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida como un aceite viscoso amarillento, MS: 541 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 27

Una mezcla de 702 mg (1,63 mmol) de éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido [trans-(2-(4-{etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-metil}-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico, 256,6 mg (1,8 mmol) de anhídrido ftálico y 335 mg (3,54 mmol) de aducto de urea de peróxido de hidrógeno en 7 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se agitó durante dos días a TA. Se añadieron 100 mg adicionales (1,06 mmol) de aducto de urea de peróxido de hidrógeno y 50 mg (0,34 mmol) de anhídrido ftálico a la mezcla de reacción. Tras otras 3 h a TA, se añadió 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturada acuosa. Tras agitar durante 10 min a TA, la mezcla de reacción se extrajo en éter/agua. La fase de éter se secó y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con una mezcla 9:1 v/v de cloruro de metileno/metanol como eluyente proporcionando 449 mg (62%) de rac-trans-etil(2-hidroxi-etil)({4-[2-(metil{4-(trifluoro-metil)-fenoxi}-carbonil}amino)etil]ciclohexil}metil)-amonioolato puro, MS: 447 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 28 de preparación

### 28.1

Una solución de 10,6 g (correspondiente a 5,1 g, 14,2 mmol) de éster 3-{4-[(terc-butoxicarbonil)-metil-amino]-metil}-ciclohexil}-prop-2-ínflico del ácido trans-metanosulfónico bruto en 210 ml de etanol se trató a 0°C con 18,1 ml (142 mmol) de HCl 7,8 N en etanol. Tras 4 horas a temperatura ambiente, la reacción se evaporó para proporcionar

## ES 2 276 974 T3

12,06 g de HCl de trans-[4-(3-cloro-prop-1-inil)-ciclohexilmetil]-metil-amina bruto como un semisólido marrón, MS: 199 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

28.2

5

Una solución de 12,06 g (correspondiente a 14.2 mmol) de trans-[4-(3-cloro-prop-1-inil)-ciclohexilmetil]-metil-amina.HCl bruta en 100 ml de cloruro de metileno se trató a 0°C con 2,97 g (17,0 mmol) de 4-fluorofenilcloroformiato y luego durante 3 minutos con 12,1 ml (70,9 mmol; 5 equivalentes) de base de Huenig. La reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente y se extrajo con KHSO<sub>4</sub> acuosa 10% /éter (3x). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl acuosa 10% y se secó sobre sulfato sódico para proporcionar 5,53 g (98%) de éster 4-fluoro-fenílico del ácido trans-[4-(3-cloro-prop-1-inil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico como un aceite marrón, MS: 338 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

Ejemplo 29

15

29.1

Una solución de 250 mg (0,63 mmol) de éster 4-fluoro-fenílico del ácido trans-[4-(3-cloro-prop-1-inil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico con una cantidad catalítica de NaI en 7 ml de metanol se trató con 0,65 ml (6,3 mmol) de N-metilpropilamina y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada /éter (3x). La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol 98:2) proporcionó 218 mg (93%) de éster 4-fluoro-fenílico del ácido trans-metil-{4-[3-(metil-propil-amino)-prop-1-inil]-ciclohexilmetil}-carbámico puro como un aceite marrón claro, MS: 375 (MH<sup>+</sup>). Los siguientes compuestos se prepararon a partir del correspondiente cloruro y aminas secundarias:

25

30

35

40

45

50

55

60

Ejem- plo	Producto	MS MH <sup>+</sup>	Cloruro	Amina
29.2	éster 4-fluoro-fenílico del ácido trans-(4-{3-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico	391	éster 4-fluoro-fenílico del ácido trans-[4-(3-cloro-prop-1-inil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico	Etil-(2-hidrox-i-etil)-amina
29.3	éster 4-fluoro-fenílico del ácido trans-[4-(3-Dimetilamino-prop-1-inil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico	347	éster 4-fluoro-fenílico del ácido trans-[4-(3-cloro-prop-1-inil)-ciclohexilmetil]-metil-carbámico	Dime-tila-mina

65

## ES 2 276 974 T3

### Ejemplos

#### Ejemplo A

- 5 Los comprimidos recubiertos por una película que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de una manera convencional:

#### *Granulado*

10	<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
	Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
	Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
	Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
15	Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
	Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
	Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
	(Peso del grano)	120,0 mg	350,0 mg

20

#### *Recubierta pelicular*

25	<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
	Hidroxipropil metil celulosa	3,5 mg	7,0 mg
	Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
	Talco	1,3 mg	2,6 mg
	Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
30	Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

- 35 El ingrediente activo se filtró y se mezcló con celulosa microcristalina y la mezcla se granuló con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcló con glicolato de almidón sódico y estearato magnésico y se comprimió para proporcionar granos de 120 o 350 mg respectivamente. Los granulados se lacan con una solución acuosa/suspensión de recubierta pelicular anteriormente mencionada.

#### Ejemplo B

- 40 Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de una manera convencional:

45	<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
	Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
	Lactosa	150,0 mg
	Almidón de maíz	20,0 mg
	Talco	5,0 mg

50

Los componentes se tamizan y se mezclan y rellenan en cápsulas de tamaño 2.

#### Ejemplo C

- 55 Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

	Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
	Polietilen Glicol 400	150,0 mg
60	Ácido Acético	c.s. hasta pH 5,0
	Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

- 65 El ingrediente activo se disolvió en una mezcla de Polietilenglicol 400 y agua para inyección (part). El pH se ajustó a 5,0 con Ácido Acético. El volumen se ajustó a 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtró, se introdujo en viales utilizando un material apropiado y esterilizado.

## ES 2 276 974 T3

### Ejemplo D

Cápsulas de gelatina blanda que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de una manera convencional:

5

#### *Contenido de la cápsula*

Compuesto de fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg
10 Aceite de soja hidrogenada	8,0 mg
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Aceite de soja	110,0 mg
15 Peso del contenido de la cápsula	165,0 mg

#### *Cápsula de gelatina*

20 Gelatina	75,0 mg
Glicerol 85%	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4 mg
25 Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

El ingrediente activo se disolvió en un fundido de los otros ingredientes y la mezcla se introdujo en cápsulas de gelatina blanda de tamaño adecuado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se trataron de acuerdo con los procedimientos normales.

30

### Ejemplo E

Los sachets que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de una manera convencional:

35

Compuestos de fórmula (I)	50,0 mg
Lactosa, polvo fino	1015,0 mg
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
40 Carboximetil celulosa sódica	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato magnésico	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

45

El ingrediente activo se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sódica y granulado con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato magnésico y los aditivos aromatizantes y se metieron en sachets.

50

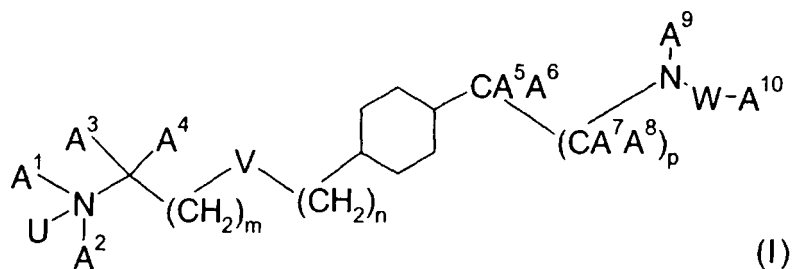
55

60

65

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula (I)



en donde

U es O o un par desemparejado,

V es un enlace simple, O, S,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$  o  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,

W es CO, COO, CONR<sup>1</sup>, CSO, CSNR<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>, o SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>,

m y n son independientemente el uno del otro de 0 a 7 y m+n es 0 a 7, con la excepción de que m no sea 0, si V es O ó S,

A<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1-7</sub>, o alqueno de hasta 7 átomos de carbono,

A<sup>2</sup> es cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquil C<sub>3-10</sub>, -alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>1-7</sub>, alqueno de hasta 7 átomos de carbono, heteroarilo, o alquilo C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido por R<sup>2</sup>, o

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> están unidos el uno al otro formando un anillo y -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- es alqueno C<sub>1-7</sub> o alqueno de hasta 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por R<sup>2</sup>, en que un grupo  $-\text{CH}_2-$  de -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- puede opcionalmente ser reemplazado por NR<sup>3</sup>, S, ó O, ó -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- es  $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$  que puede ser sustituido opcionalmente por alquilo C<sub>1-7</sub>,

A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>, o

A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> están unidos el uno al otro formando un anillo junto al átomo de carbono al que están unidos y -A<sup>3</sup>-A<sup>4</sup>- es  $-(\text{CH}_2)_{2-5}-$ ,

A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup> y A<sup>8</sup> son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>,

A<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno de hasta siete átomos de carbono, o aril-alquilo C<sub>1-7</sub>,

A<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo, aril-alquilo C<sub>1-7</sub>, heteroarilo, o heteroaril-alquilo C<sub>1-7</sub>,

p es 0 o 1,

R<sup>2</sup> es hidroxilo, hidroxi-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi-carbonilo C<sub>1-7</sub>, N(R<sup>4</sup>,R<sup>5</sup>), tio-alcoxilo C<sub>1-7</sub> o halógeno,

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la excepción, que el compuesto de fórmula (I) no sea metil-(4-metilaminometil-ciclohexilmetil)-amida del ácido trans-naftaleno-1-sulfónico;

en donde

el término "arilo" significa un grupo fenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes elegidos independientemente del grupo constituido por alquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno de hasta 7 átomos de carbono, dioxo-alqueno C<sub>1-7</sub>, halógeno, hidroxilo, CBN, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, N(H, alquilo C<sub>1-7</sub>), N(alquilo C<sub>1-7</sub>)<sub>2</sub>, aminocarbonilo, carboxilo, NO<sub>2</sub>, alcoxilo C<sub>1-7</sub>, tio-alcoxilo C<sub>1-7</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-7</sub>, alquilcarboniloxilo C<sub>1-7</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-7</sub>, fenilo y feniloxilo;

el término "heteroarilo" significa un anillo aromático de 5 o 6 miembros que puede comprender 1, 2 o 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, que pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes elegidos,

## ES 2 276 974 T3

independientemente, del grupo constituido por alquilo  $C_{1-7}$ , alquinilo de hasta 7 átomos de carbono, dioxo-alquile-no  $C_{1-7}$ , halógeno, hidroxilo, CN,  $CF_3$ ,  $NH_2$ ,  $N(H, \text{alquilo } C_{1-7})$ ,  $N(\text{alquilo } C_{1-7})_2$ , aminocarbonilo, carboxilo,  $NO_2$ , alcoxilo  $C_{1-7}$ , tio-alcoxilo  $C_{1-7}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-7}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-7}$ , alcoxicarbonilo  $C_{1-7}$ , fenilo y feniloxilo.

- 5 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde U es un par desemparejado.
3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde V es un enlace simple, O,  $-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH_2-O-$ , o  $-C\equiv C-$ .
- 10 4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde V es un enlace simple.
5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde V es un  $-CH_2-$ .
6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde V es  $-CH=CH-$ .
- 15 7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde V es  $-C\equiv C-$ .
8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde W es COO.
- 20 9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde W es  $SO_2$ .
10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde m es de 0 a 4 y n es de 0 a 1.
11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde m es 0.
- 25 12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde n es 0.
13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde  $A^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$  o hidroxi-alquilo  $C_{1-7}$ .
- 30 14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde  $A^1$  es metilo, etilo, o 2-hidroxi-etilo.
15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde  $A^2$  es alqueno de hasta 7 átomos de carbono, 2-metil-pirimidinilo, o alquilo  $C_{1-7}$  opcionalmente sustituido por  $R^2$ , en donde  $R^2$  es hidroxilo.
- 35 16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde  $A^2$  es metilo o 2-hidroxi-etilo.
17. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde  $A^1$  y  $A^2$  están unidos el uno al otro para formar un anillo y  $-A^1-A^2-$  es alqueno  $C_{1-7}$  opcionalmente sustituido por  $R^2$ , en que un grupo  $-CH_2-$  de  $-A^1-A^2-$  puede opcionalmente estar reemplazado por  $NR^3$  ó O, o  $-A^1-A^2-$  es  $-CH=N-CH=CH-$ , en donde  $R^2$  es hidroxilo o hidroxi-alquilo  $C_{1-7}$ , y  $R^3$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-7}$ .
- 40 18. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 17, en donde  $-A^1-A^2-$  es  $-(CH_2)_4-$  o  $-(CH_2)_5-$ .
- 45 19. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde  $A^3$  y  $A^4$  son hidrógeno.
20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde  $A^5$  y  $A^6$  son hidrógeno.
- 50 21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde  $A^7$  y  $A^8$  son hidrógeno.
22. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde  $A^9$  es alquilo inferior.
23. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde  $A^9$  es metilo.
- 55 24. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde  $A^{10}$  es arilo.
25. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde  $A^{10}$  es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o  $CF_3$ .
- 60 26. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde  $A^{10}$  es 4-cloro-fenilo o 4-trifluorometil-fenilo.
27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, seleccionadas del grupo consistente en éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-ciclohexilmetil]-carbámico, trans-N-metil-N-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-ciclohexilmetil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,
- 65

## ES 2 276 974 T3

trans-N-(4-{2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil}-ciclohexil-metil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,  
éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-[2-(4-Dimetilaminometil-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico,

5 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-[2-(4-{[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-ciclohexil)-etil]-metil-carbámico,

éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-metil-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-ciclohexil)-etil]-carbámico,

10 éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-{2-[4-(3-piperidin-1-il-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-carbámico,

éster 4-cloro-fenílico del ácido trans-metil-{2-[4-(3-pirrolidin-1-il-(E)-propenil)-ciclohexil]-etil}-carbámico,

15 éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-(4-{5-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-pentil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico,

éster 4-trifluorometil-fenílico del ácido trans-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-prop-1-inil}-ciclohexilmetil)-metil-carbámico, y

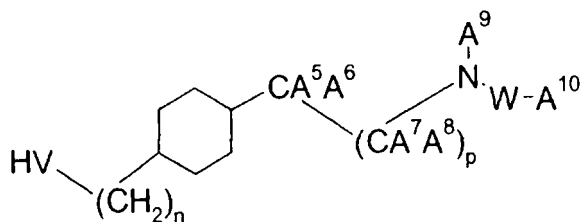
20 trans-N-(4-{3-[Etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil}-ciclo-hexilmetil)-N-metil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 28. Un procedimiento para la elaboración de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, dicho procedimiento comprende

a) la reacción de un compuesto de fórmula (II)

30



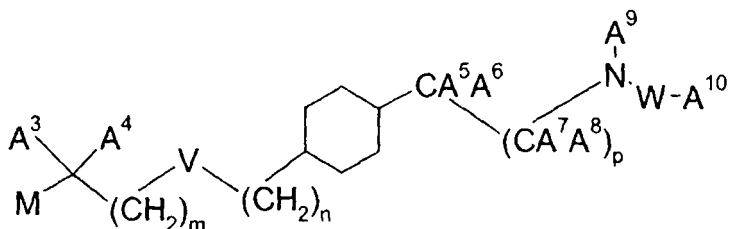
40

con un compuesto  $(A^1, A^2, U)N-C(A^3, A^4)-(CH_2)_m-M$ , en donde V es O ó S, M es mesilato, tosilato, triflato, Cl, Br o I, y U,  $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7, A^8, A^9, A^{10}, W, m, n$  y p son como se definen en la reivindicación 1, o en donde HV es mesilato, tosilato, triflato, Cl, Br o I, y M es OH o SH, o

45

b) reacción de un compuesto de fórmula (III)

50



55

60 con un compuesto  $NHA^1A^2$ , en donde M es mesilato, tosilato, triflato, Cl, Br o I, y  $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7, A^8, A^9, A^{10}, V, W, m, n$  y p son como se definen en la reivindicación 1,

y opcionalmente convertir un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 en una sal farmacéuticamente aceptable,

65

y opcionalmente convertir un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde U es un par desemparejado, a un compuesto correspondiente en donde U es O.

## ES 2 276 974 T3

29. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

5 30. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 cuando se elaboran mediante u procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28.

10 31. La utilización de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de hipercolesterolemia, hiperlipemia, arteriosclerosis, enfermedades vasculares, micosis, infecciones de parásitos, cálculos biliares, tumores y/o trastornos hiperproliferativos, y/o tratamiento y/o prevención de tolerancia a la glucosa disminuida y diabetes.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65