

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2005.05.06	(73) Titular(es): GRÜNENTHAL GMBH ZIEGLERSTRASSE 6, D-52078 AACHEN DE
(30) Prioridade(s): 2004.05.10 DE 102004023507	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.02.14	(72) Inventor(es): BERND SUNDERMANN DE CLAUDIA HINZE DE HANS SCHICK DE BIRGITTA HENKEL DE
(45) Data e BPI da concessão: 2010.10.06 230/2010	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE ÁCIDO CICLO-HEXILACÉTICO SUBSTITUÍDOS**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A DERIVADOS DE ÁCIDO CICLOHEXILACÉTICO SUBSTITUÍDOS, A PROCESSOS PARA A SUA PRODUÇÃO, A MEDICAMENTOS QUE CONTÊM ESTES COMPOSTOS E À UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDO CICLO-HEXILACÉTICO PARA A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS.

RESUMO

"Derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos"

A invenção refere-se a derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos, a processos para a sua produção, a medicamentos que contêm estes compostos e à utilização de derivados de ácido ciclo-hexilacético para a produção de medicamentos.

DESCRIÇÃO

"Derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos"

A presente invenção refere-se a derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos, a processos para a sua produção, a medicamentos que contêm estes compostos e à utilização de derivados de ácido ciclo-hexilacético para a produção de medicamentos.

O tratamento de condições da dor crónica e não crónica tem uma importância significativa em medicina. Existe uma necessidade a nível mundial de terapias da dor boas e eficazes. O requisito urgente de um tratamento amigável para o paciente e orientado para o alvo das condições de dor crónica e não crónica, que deve ser entendido como significando o tratamento bem sucedido e satisfatório da dor para o paciente, é também documentado pelo elevado número de artigos científicos que surgiram recentemente no campo dos analgésicos aplicados e da pesquisa básica sobre nociceção.

Os opióides μ clássicos tais como a morfina são altamente eficazes na terapia de dor severa a muito severa e são extremamente importantes na terapia da dor. No entanto, pode ser vantajoso que outros receptores opióides, em particular o receptor ORL-1, sejam também influenciados para além do receptor opióide μ , uma vez que os opióides μ puros têm também efeitos secundários indesejáveis, tais como obstipação e depressão respiratória e podem também conduzir a dependência. Os receptores opióides δ , κ e ORL-1 estão também envolvidos no processo da dor (Opioids: Introdução, pp. 127-150, Further Opioid Receptors, 455-476 em: Analgesics - From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH, 2002).

Adicionalmente, é sabido que uma influência sobre a reabsorção de serotonina e/ou noradrenalina pode ter um efeito favorável sobre a eficácia dos opióides (exemplo: tramadol, s. Opioids with Clinical Relevance: Tramadol, 228-230 em: Analgesics - From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH, 2002).

Além disso, o receptor ORL-1 está também envolvido na regulação de outros processos fisiológicos e patofisiológicos. Estes incluem, inter alia, a aprendizagem e a formação da memória (Manabe et al., *Nature*, 394, 1997, pp. 577-581), a capacidade auditiva (Nishi et al., *EMBO J.*, 16, 1997, pp. 1858-1864), assim como numerosos outros processos. Um artigo de perspectiva geral de Calo et al., (*Br. J. Pharmacol.*, 129, 2000, 1261-1283) fornece um panorama das indicações ou processos biológicos nos quais o receptor ORL-1 desempenha um papel ou em que com grande probabilidade pode desempenhar um papel. São aqui mencionados, inter alia, : analgesia, estimulação e regulação da ingestão de alimentos, influência sobre agonistas μ tais como morfina, tratamento de sintomas de privação, redução do potencial viciante dos opióides, ansiólise, modulação da actividade de movimento, desordens da memória, epilepsia; modulação da libertação de neurotransmissores, em particular de glutamato, serotonina e dopamina e, portanto, de desordens neurodegenerativas; influência sobre o sistema cardiovascular, desencadeamento de uma erecção, diurese, antinaturese, equilíbrio electrolítico, tensão arterial, desordens de retenção de água, motilidade intestinal (diarreia), efeitos relaxantes sobre os tractos respiratórios, reflexo de micção (incontinência urinária). Adicionalmente, são discutidas a utilização de agonistas e antagonistas como anorécticos, analgésicos (também na coadministração de opióides) ou nootrópicos.

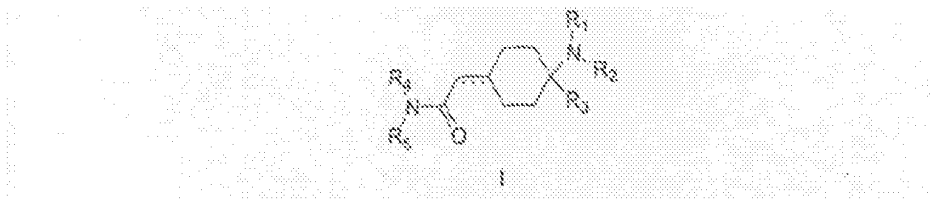
Os documentos de Patente EP-A-1323710 e US 2003/236250 revelam derivados de ácido ciclo-hexilacético.

São conhecidos da arte anterior compostos estruturalmente relacionados que têm uma afinidade para o receptor ORL-1 (WO 02090317). Não foi descrita até agora nenhuma influência sobre a reabsorção de noradrenalina e de serotonina para esta classe estrutural.

O objecto da presente invenção era o de proporcionar medicamentos que actuem sobre o sistema receptor de opióides e que sejam assim úteis para medicamentos, em particular para o tratamento de diferentes doenças associadas com este sistema, de acordo com a arte anterior ou para utilização nas indicações aqui designadas. Adicionalmente, os compostos

devem influenciar a reabsorção de noradrenalina e de serotonina.

Deste modo, a invenção refere-se a derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de fórmula geral I



em que

----- representa uma ligação C-C simples ou dupla,

R^1 e R^2 , independentemente entre si, representam H; CHO; alquilo C_{1-5} , respectivamente saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; cicloalquilo C_{3-8} , respectivamente saturado ou insaturado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; ou arilo, cicloalquilo C_{3-8} ou heteroarilo ligado via alquilo C_{1-3} , respectivamente mono- ou polissubstituído ou não substituído;

ou os resíduos R^1 e R^2 em conjunto representam $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ ou $(CH_2)_{3-6}$,

em que R^{10} representa H; alquilo C_{1-5} , respectivamente saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; cicloalquilo C_{3-8} , respectivamente saturado ou insaturado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; arilo ou heteroarilo, respectivamente mono- ou polissubstituído ou não substituído; ou arilo, cicloalquilo C_{3-8} ou heteroarilo ligado via alquilo C_{1-3} , respectivamente mono- ou polissubstituídos ou não substituídos;

R^3 representa alquilo C_{1-5} , respectivamente saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; cicloalquilo C_{3-8} , respectivamente saturado ou insaturado, mono- ou

polissubstituído ou não substituído; arilo, heteroarilo ou cicloalquilo C₃₋₈ ligado via um grupo alquilo C₁₋₃, respectivamente não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo ou pirazinilo, respectivamente não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 4-cloro-3-trifluorometilo ou 4-bromo-2-metilfenilo;

R⁴ representa $-(CR^6R^7)_nR^8$,

em que n representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

R⁶ representa H ou alquilo C₁₋₅, saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído

R⁷ representa H, alquilo C₁₋₅, saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído, ou COOR⁹,

ou R⁶ e R⁷ formam um anel $(CH_2)_kCHR^8(CH_2)_m$, em que k = 1, 2 ou 3 e m = 1 ou 2

R⁸ representa cicloalquilo C₃₋₈, arilo ou heteroarilo, respectivamente não substituídos ou mono- ou polissubstituídos,

R⁹ representa H ou alquilo C₁₋₅, saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, não substituído ou mono- ou polissubstituído

R⁵ representa H ou $-(\text{CH}_2)_1\text{R}^8$, em que l representa 1, 2 ou 3,

ou em conjunto com R⁴ representa $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{CH}_2\text{CH}_2$ ou $(\text{CH}_2)_{3-6}$,

em que R¹¹ representa H, alquilo C₁₋₅, respectivamente saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; cicloalquilo C₃₋₈, respectivamente saturado ou insaturado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; arilo ou heteroarilo, respectivamente mono- ou polissubstituído ou não substituído; ou arilo, cicloalquilo C₃₋₈ ou heteroarilo ligado via alquilo C₁₋₃, respectivamente mono- ou polissubstituídos ou não substituídos;

na forma do racemato; enantiómeros, diastereómeros, misturas de enantiómeros ou diastereómeros ou um enantiómero ou diastereómero simples; de bases e/ou ácidos de ácidos ou catiões fisiologicamente compatíveis.

Os compostos de acordo com a invenção exibem boa ligação ao receptor μ e ao receptor ORL-1, mas também a outros receptores opióides. Foi demonstrado surpreendentemente que os compostos são também bons inibidores da reabsorção de noradrenalina e serotonina. Assim, são também adequados para o tratamento de doença depressiva e/ou bulimia e/ou anorexia e/ou catalepsia e/ou ansiólise e/ou para vigilância e/ou aumento da libido.

Nos termos desta invenção, as expressões "alquilo C₁₋₅" e "alquilo C₁₋₃" cobrem resíduos de hidrocarboneto acíclicos saturados ou insaturados, que podem ser de cadeia linear ou ramificada, assim como não substituídos ou mono- ou polissubstituídos, com 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de C ou 1, 2 ou

3 átomos de C, *i.e.* alquilos C₁₋₅, alcenilos C₂₋₅ e alcinilos C₂₋₅ ou alquilos C₁₋₃, alcenilos C₂₋₃ e alcinilos C₂₋₃. Neste caso, os alcenilos têm pelo menos uma ligação dupla C-C e os alcinilos têm pelo menos uma ligação tripla C-C. Alquilo é seleccionado vantajosamente de entre o grupo que compreende metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo; etenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃, propinilo (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), 1,1-dimetiletilo, 1,1-dimetilpropilo, butenilo, butinilo, pentenilo e pentinilo.

Para os fins desta invenção, o termo "cicloalquilo" ou cicloalquilo C₃₋₈" significa hidrocarbonetos cíclicos com 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que os átomos de carbono podem ser saturados ou insaturados (mas não aromáticos), não substituídos ou mono- ou polissubstituídos. No que se refere ao cicloalquilo, o termo cobre também cicloalquilos saturados ou insaturados (mas não aromáticos), em que um ou dois átomos de carbono estão substituídos por um heteroátomo S, N ou O. Vantajosamente, cicloalquilo C₃₋₈ é seleccionado de entre o grupo que compreende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptenilo e ciclooctenilo, mas também tetra-hidropirano, dioxano, dioxolano, morfolino, piperidino, piperazino, pirazolinono e pirrolidino.

O termo (CH₂)₃₋₆ é entendido como tendo o significado -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- e -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

Nos termos desta invenção, o termo "arilo" significa sistemas de anel carbocíclico com pelo menos um anel aromático, mas sem heteroátomos em apenas um dos anéis, incluindo entre outros fenilos, naftilos e fenantrenilos, fluoroantrenilos, fluorenilos, indanilos e tetralinilos. Os resíduos arilo podem também ser condensados com outros sistemas de anel saturados, (parcialmente) insaturados ou aromáticos. Cada resíduo arilo presente pode ser não substituído ou mono- ou polissubstituído, em que os substituintes arilo podem ser iguais ou diferentes ou em

qualquer posição possível e desejada do anel. Os resíduos fenilo ou naftilo são particularmente preferidos.

O termo "heteroarilo" representa um resíduo aromático cíclico de 5, 6 ou 7 membros que contém pelo menos 1, possivelmente também 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos, em que os heteroátomos são iguais ou diferentes e o heterociclo pode ser não substituído ou mono- ou polissubstituído; no caso da substituição sobre o heterociclo, os substituintes podem ser iguais ou diferentes e em qualquer posição desejada e possível do heteroarilo. O heterociclo pode também fazer parte de um sistema bi- ou policíclico. Os heteroátomos preferidos são azoto, oxigénio e enxofre. É preferido que o resíduo heteroarilo seja seleccionado de entre o grupo que compreende pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazoílo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo ou oxadiazolilo, em que a ligação aos compostos de estrutura geral I pode ocorrer via qualquer membro desejado e possível do anel do resíduo heteroarilo.

Nos termos desta invenção, em associação com "alquilo" o termo "substituído" é entendido como significando a substituição de um ou mais resíduos hidrocarboneto por F, Cl, Br, I, =O, -CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-cicloalquilo, NH-alquilarilo, NH-alquil-heteroarilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)₂, N(alquilarilo)₂, N(alquil-heteroarilo)₂, N(cicloalquilo)₂, N(alquil-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquil-heteroarilo, S-cicloalquilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquil-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquil-heteroarilo, O-cicloalquilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo C₁₋₆, C(=S)alquilo C₁₋₆, C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)alquil(C₁₋₆)-arilo, C(=S)alquil(C₁₋₆)-arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(=O)-cicloalquilo, C(=S)-cicloalquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquilarilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo,

$C(=O)NH$ arilo, $C(=O)NH$ -cicloalquilo, $C(=O)N$ (alquilo)₂,
 $C(=O)N$ (alquilarilo)₂, $C(=O)N$ (alquil-heteroarilo)₂,
 $C(=O)N$ (cicloalquilo)₂, SO-alquilo, SO₂-alquilo, SO₂NH₂, SO₃H,
 PO(O-alquilo C₁₋₆)₂, Si(alquilo C₁₋₆)₃, Si(cicloalquilo C₃₋₈)₃,
 Si(CH₂-cicloalquilo C₃₋₈)₃, Si(fenilo)₃, cicloalquilo, arilo ou
 heteroarilo, em que os resíduos polissubstituídos são
 entendidos como significando aqueles resíduos que são quer
 substituídos de forma múltipla, e.g. duas ou três vezes, em
 átomos diferentes ou nos mesmos, e.g. três vezes no mesmo
 átomo de C tal como no caso de CF₃ ou -CH₂CF₃, ou em sítios
 diferentes tal como no caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. A
 polissubstituição pode ocorrer com os mesmos ou com
 substituintes diferentes. Um substituinte pode também ele
 próprio ser substituído: assim -Oalquilo cobre também, entre
 outros, -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH.

Nos termos desta invenção, em associação com "arilo",
 "heteroarilo" e também "cicloalquilo" "mono- ou
 polissubstituído" é entendido como significando o mono- ou
 polissubstituído, e.g. substituição em 2-, 3-, 4- ou 5- de um
 ou mais átomos de hidrogénio do sistema de anéis por F, Cl,
 Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo,
 NH-alquilarilo, NH-alquil-heteroarilo, NH-cicloalquilo,
 NH-alquil-OH, N(alquilo)₂, N(alquilarilo)₂, N(alquil-
 heteroarilo)₂, N(cicloalquilo)₂, N(alquil-OH)₂, NO₂, SH,
 S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquil-
 arilo, S-alquil-heteroarilo, S-cicloalquilo, S-alquilo-OH,
 S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo,
 O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquil-heteroarilo,
 O-cicloalquilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)alquilo C₁₋₆,
 C(=S)alquilo C₁₋₆, C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)-alquil(C₁₋₆)-
 arilo, C(=S)alquil(C₁₋₆)-arilo, C(=O)-heteroarilo,
 C(=S)-heteroarilo, C(=O)-cicloalquilo, C(=S)-cicloalquilo,
 CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquilarilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo,
 $C(=O)NH$ arilo, $C(=O)NH$ -cicloalquilo, $C(=O)N$ (alquilo)₂,
 $C(=O)N$ (alquilarilo)₂, $C(=O)N$ (alquil-heteroarilo)₂,
 $C(=O)N$ (cicloalquilo)₂, S(O)-alquilo, S(O)-arilo, SO₂-alquilo,
 SO₂-arilo, SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, =O, =S; alquilo, cicloalquilo,
 arilo e/ou heteroarilo; num ou possivelmente em átomos
 diferentes (em que um substituinte pode possivelmente estar
 ele próprio substituído). Neste caso, a polissubstituição
 ocorre com o mesmo ou com substituintes diferentes.

O termo sal é entendido como significando qualquer forma da substância activa de acordo com a invenção, em que esta assume uma forma iónica ou é carregada e é acoplada a um contra-ião (um catião ou anião) ou está presente em solução. Isto é também entendido como incluindo complexos da substância activa com outras moléculas e iões, em particular complexos que estão complexados via interacções iónicas. Em particular, isto é entendido como significando (e esta é também uma concretização preferida desta invenção) sais fisiologicamente compatíveis com catiões ou bases e sais fisiologicamente compatíveis com aniões ou ácidos ou também um sal formado com um ácido fisiologicamente compatível ou um catião fisiologicamente compatível.

Nos termos desta invenção, o termo sal fisiologicamente compatível com aniões ou ácidos é entendido como significando sais de pelo menos um dos compostos de acordo com a invenção - geralmente protonados, e.g. no azoto, - como catião com pelo menos um anião que seja fisiologicamente compatível - em particular quando aplicado em humanos e/ou mamíferos. Em particular, nos termos desta invenção isto é entendido como significando o sal formado com um ácido fisiologicamente compatível, designadamente sais da substância activa respectiva com ácidos inorgânicos ou orgânicos que sejam fisiologicamente compatíveis - em particular quando aplicado em humanos e/ou mamíferos. Exemplos de sais fisiologicamente compatíveis de ácidos específicos são os sais de: ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutâmico, ácido sacarínico, ácido monometilsebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ou 4-aminobenzóico, ácido 2,4,6-trimetilbenzóico, ácido α -lipónico, acetilglicina, ácido fosfórico, ácido maleico, ácido malónico, ácido hipúrico e/ou ácido aspártico. O sal cloridrato, citrato e hemicitrato são particularmente preferidos.

Nos termos desta invenção, o termo sal formado com um ácido fisiologicamente aceitável é entendido como significando sais da substância activa respectiva com ácidos

inorgânicos ou orgânicos que sejam fisiologicamente compatíveis - em particular quando aplicado em humanos e/ou mamíferos. Exemplos de ácidos fisiologicamente compatíveis são sais de: ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutâmico, ácido sacarínico, ácido monometilsebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfônico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ou 4-aminobenzóico, ácido 2,4,6-trimetilbenzóico, ácido α -lipônico, acetilglicina, ácido hipúrico e/ou ácido aspártico.

Nos termos desta invenção, o termo sais fisiologicamente compatíveis com catiões ou bases é entendido como significando sais de pelo menos um dos compostos de acordo com a invenção - geralmente de um ácido (desprotonado) - como anião com pelo menos um catião, de preferência orgânico, que sejam fisiologicamente compatíveis - em particular quando aplicados em humanos e/ou mamíferos. São particularmente preferidos os sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos, também os sais de amônio, mas em particular os sais de (mono-) ou (di-) sódio, (mono-) ou (di-) potássio, magnésio ou cálcio.

Nos termos desta invenção, o termo sal formado com um catião fisiologicamente compatível é entendido como significando sais de pelo menos um dos compostos respectivos como anião com pelo menos um catião inorgânico que seja fisiologicamente compatível - em particular quando aplicado em humanos e/ou mamíferos. São particularmente preferidos os sais dos metais alcalinos e alcalino-terrosos, também os sais de amônio, mas em particular os sais de (mono-) ou (di-) sódio, (mono-) ou (di-) potássio, magnésio ou cálcio.

Para uma concretização preferida do derivado de ácido ciclo-hexilacético de acordo com a invenção aplica-se o seguinte

R^1 e R^2 , independentemente entre si, representam H; alquilo C_{1-5} , saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído;

ou os resíduos R^1 e R^2 em conjunto formam um anel e representam $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ ou $(CH_2)_{3-6}$,

em que R^{10} representa H; alquilo C_{1-5} , saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído.

São particularmente preferidos os derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos em que R^1 e R^2 , independentemente entre si representam CH_3 ou H, em que R^1 e R^2 não representam simultaneamente H.

Mais preferidos são os derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos em que

R^3 representa ciclopentilo, ciclo-hexilo, naftilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo ou piridilo, respectivamente não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; cicloalquilo C_{5-6} , fenilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo ou pirazinilo, respectivamente não substituídos ou mono- ou polissubstituídos, ligado via um grupo alquilo C_{1-2} , saturado, não ramificado; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo,

4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 4-cloro-3-trifluorometilo ou 4-bromo-2-metilfenilo;

em particular,

R³ representa naftilo, tiofenilo ou piridilo, respectivamente não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; cicloalquilo C₅₋₆, fenilo, naftilo, tiofenilo, piridilo, respectivamente não substituído ou mono- ou polissubstituído, ligado via um grupo alquilo C₁₋₂ saturado, não ramificado; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo ou 4-cloro-3-trifluorometilo.

São particularmente preferidos os derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos em que R³ representa piridilo, substituído ou não substituído, ou fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo ou 4-fluorofenilo.

São também preferidos os derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos em que R⁶ representa H, R⁷ representa H, CH₃ ou COOR⁹ ou R⁶ e R⁷ formam um anel (CH₂)_kCHR⁸(CH₂)_m, em que k = 1, 2 ou 3 e m = 1 ou 2.

Adicionalmente, são preferidos os derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos em que R⁵ representa H.

São mais preferidos os derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos em que R⁸ representa ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, antracênico, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo ou pirimidilo, fluoroenilo, fluoroantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo ou benzo[1,3,5]tiazolilo ou 1,2-di-hidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo ou quinazolinilo, respectivamente não substituídos ou mono- ou polissubstituídos,

em particular,

R⁸ representa ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, antracênico, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo ou pirimidilo, respectivamente não substituídos ou mono- ou polissubstituídos.

São particularmente preferidos os derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos em que R⁸ representa fenilo ou indolilo, respectivamente mono- ou polissubstituídos.

São muito particularmente preferidos os derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos do grupo

- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclo-hexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida;
- cloridrato de propionato de 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclo-hexilideno)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)metilo;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- cloridrato de N-benzil-2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclo-hexilideno)acetamida;
- cloridrato de propionato de 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclo-hexilideno)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)metilo;

- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-fenetilacetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[2-(4-fluoro-fenil)etil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(4-fluorobenzil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(2-trifluorometilbenzil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(4-fluorofenil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletíl]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(4-fenilbutil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(1H-indol-3-ilmetil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[5-(1H-indol-3-il)pentil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[6-(1H-indol-3-il)hexil]acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)-ciclohexilideno]-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)-ciclohexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)-ciclohexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletíl]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-il-ciclohexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-il-ciclohexilideno)-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclohexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclohexilideno]-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclohexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletíl]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(2-trifluorometilbenzil)acetamida;

- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-fenetilacetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(4-fenilbutil)acetamida;
- cloridrato de propionato de 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)metilo;
- 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)propionato de potássio
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(1H-indol-3-ilmetil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[4-(1H-indol-3-il)-butil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[5-(1H-indol-3-il)pentil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[6-(1H-indol-3-il)hexil]acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)-ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)-ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclo-hexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-fenilacetamida;

- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(4-fluorofenil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-p-tolilacetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(4-metoxifenil)acetamida;

na forma do racemato; enantiómeros, diastereómeros, misturas de enantiómeros ou diastereómeros ou de um enantiómero ou diastereómero simples; de bases e/ou ácidos de ácidos ou catiões fisiologicamente aceitáveis.

As substâncias de acordo com a invenção actuam sobre o receptor ORL-1, por exemplo, que é relevante em associação com diferentes doenças e portanto são adequadas como substância activa farmacêutica num medicamento. Assim, a invenção refere-se adicionalmente a medicamentos que contêm pelo menos um derivado de ácido ciclo-hexilacético substituído de acordo com a invenção assim como possivelmente aditivos e/ou adjuvantes adequados e ou possivelmente outras substâncias activas.

Além do pelo menos um derivado de ácido ciclo-hexilacético substituído de acordo com a invenção, os medicamentos de acordo com a invenção contêm possivelmente aditivos e/ou adjuvantes adequados, e assim também materiais de suporte, cargas, solventes, diluentes, agentes corantes e/ou ligantes e podem ser administrados como medicamentos líquidos na forma de soluções injectáveis, gotas ou sumos, como medicamentos semi-sólidos na forma de grânulos, comprimidos, peletes, pensos, cápsulas, emplastos/emplastos tipo spray ou aerossóis. A selecção de adjuvantes etc, assim como das suas quantidades a serem utilizadas são dependentes do facto da medicação se destinar a ser aplicada por via oral, peroral, parentérica, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal ou local, e.g. sobre a pele, membranas mucosas ou nos olhos. As preparações na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, grânulos, gotas, sumos e xaropes são adequadas para aplicação oral, as soluções, suspensões, preparações secas facilmente reconstituíveis assim como os sprays são adequados para aplicação parentérica, tópica e inalatória. Os derivados

de ácido ciclo-hexilacético substituídos de acordo com a invenção num depósito, em forma dissolvida ou num emplastro, possivelmente com a adição de promotores de penetração na pele, são preparações adequadas para aplicação percutânea. As formas de preparação que podem ser aplicadas por via oral ou percutânea podem libertar os derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de uma maneira retardada. Os derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de acordo com a invenção podem também ser aplicados em formas parentéricas de depósito de longo termo tais como, e.g. implantes ou bombas implantadas. Em princípio, podem ser adicionadas outras substâncias activas, conhecidas dos peritos na arte, aos medicamentos de acordo com a invenção.

A quantidade de substância activa a ser administrada ao paciente varia dependendo do peso do paciente, do tipo de aplicação, da indicação e do grau de severidade da doença. Usualmente, são aplicados 0,00005 a 50 mg/kg, de preferência 0,01 a 5 mg/kg, de pelo menos um derivado de ácido ciclo-hexilacético de acordo com a invenção.

Para todas as formas mencionadas acima do medicamento de acordo com a invenção é particularmente preferido que, além do pelo menos um derivado de ácido ciclo-hexilacético substituído de acordo com a invenção, o medicamento contenha também uma outra substância activa, em particular um opióide, de preferência um opióide forte, em particular morfina ou um anestésico, de preferência hexobarbital ou halotano.

Numa forma preferida do medicamento, um derivado de ácido ciclo-hexilacético substituído contido de acordo com a invenção, está presente na forma de diastereómero e/ou enantiómero puro, como racemato ou como uma mistura equimolar ou não equimolar dos diastereómeros e/ou enantiómeros.

O receptor ORL-1, mas também os outros receptores opióides, foram identificados em particular no processo de dor. Os derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de acordo com a invenção podem assim ser utilizados para a produção de um medicamento para o tratamento de dor, em particular de dor aguda, neuropática ou crónica.

Deste modo, a invenção refere-se adicionalmente à utilização de um derivado de ácido ciclo-hexilacético substituído de acordo com a invenção para a produção de um medicamento para o tratamento de dor, em particular de dor aguda, visceral, neuropática ou crónica.

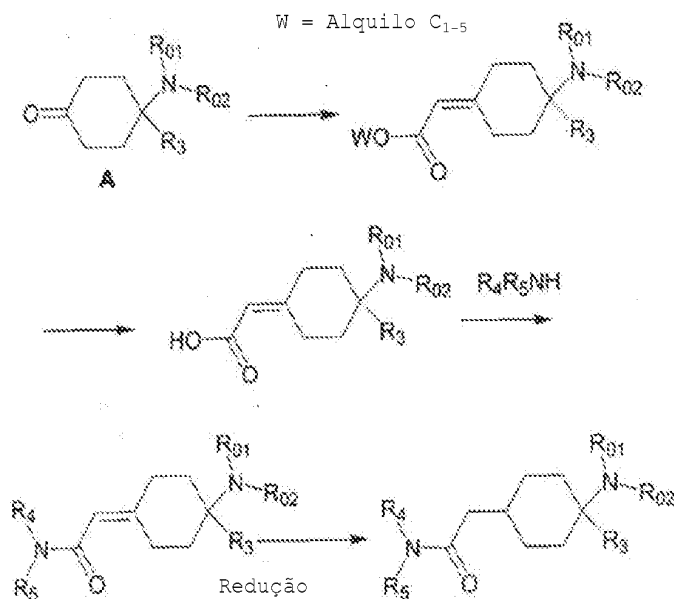
A invenção refere-se também à utilização de um derivado de ácido ciclo-hexilacético substituído de acordo com a invenção para o tratamento de condições de ansiedade, stress e síndromes associados com stress, doença depressiva, epilepsia, doença de Alzheimer, demência senil, catalepsia, desordens de disfunção cognitiva geral, desordens da aprendizagem e memória (como nootrópico), sintomas de abstinência, utilização imprópria ou dependência de álcool e/ou drogas e/ou medicamentos, disfunção sexual, doenças cardiovasculares, hipotensão, hipertensão, zumbido, prurido, enxaqueca, audição deficiente, motilidade intestinal fraca, desordens alimentares, anorexia, obesidade, desordens da mobilidade, diarreia, caquexia, incontinência urinária ou como relaxante muscular, anticonvulsivo ou anestésico ou para co-administração no tratamento com um analgésico opióide ou com um anestésico, para diurese ou anti-natriurese, ansiólise, para modulação da actividade de movimento, para modulação da libertação de neurotransmissores e para tratamento de desordens neurodegenerativas associadas, para o tratamento de sintomas de abstinência e/ou para redução do potencial viciante de opióides.

Neste caso, pode ser preferido numa das utilizações acima que um derivado de ácido ciclo-hexilacético substituído utilizado esteja presente como diastereómero e/ou enantiómero puro, como um racemato ou como uma mistura não equimolar ou equimolar dos diastereómeros e/ou enantiómeros.

A invenção refere-se adicionalmente a um processo para o tratamento, em particular numa das indicações mencionadas acima, de um mamífero não humano ou de um humano, que necessite de um tratamento para a dor, em particular dor crónica, por administração de uma dose terapêuticamente eficaz de um derivado de ácido ciclo-hexilacético substituído de acordo com a invenção ou de um medicamento de acordo com a invenção.

A invenção refere-se adicionalmente a processos para a produção de derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos.

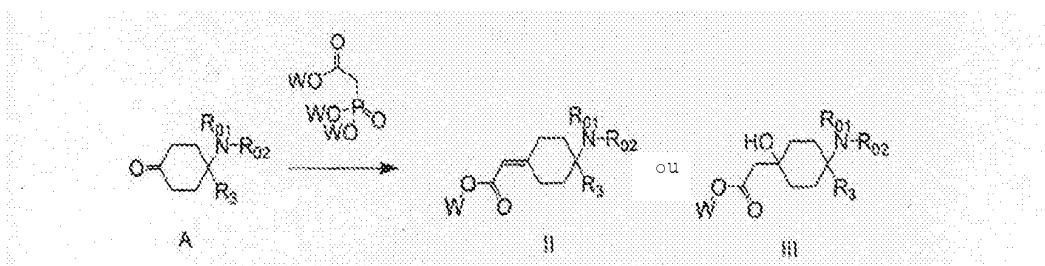
Diagrama Geral de Síntese:



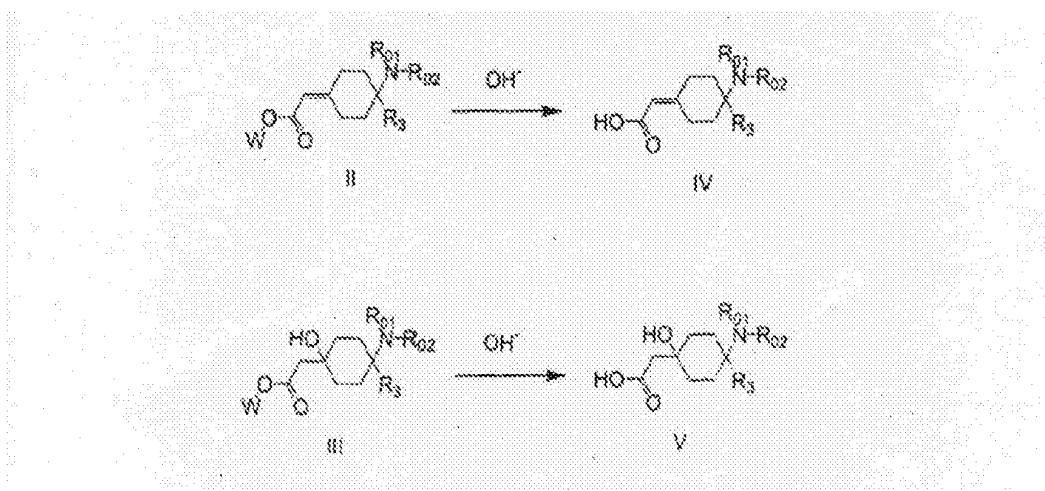
R⁰¹ e R⁰² têm o significado de R¹ e R² e podem adicionalmente assumir o significado de um grupo protector.

A produção de 4-aminociclo-hexanonas adequadas de fórmula A é conhecida da literatura especializada (Lednicer et al., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; WO 0290317).

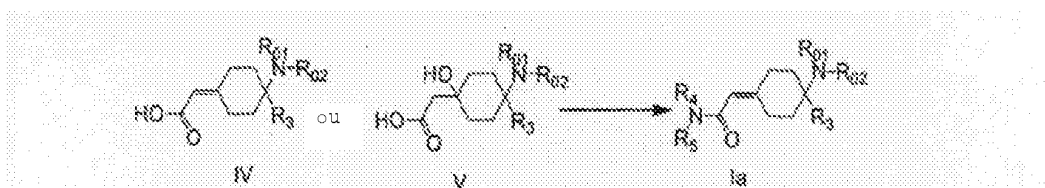
Um fosfonoacetato, de preferência fosfonoacetato de trimetilo ou fosfonoacetato de trietilo é primeiro reagido com uma base forte, de preferência terc-butilato de potássio, hidreto de sódio ou butil-lítio, em seguida com uma 4-aminociclo-hexanona de fórmula A. Assim, daqui resulta para R₃ ≠ 2-piridilo, o éster α,β-insaturado II, para R₃ = 2-piridilo o β-hidroxi-carboxilato III.



Os ésteres II ou III são hidrolisados com uma solução básica aquosa adequada, de preferência com uma solução de hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio, à TA ou a temperatura ligeiramente elevada, nos ácidos carboxílicos IV ou V correspondentes, respectivamente.

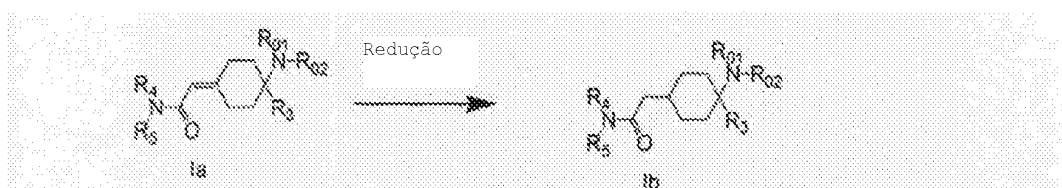


Os ácidos carboxílicos de fórmulas IV e V são convertidos como tal ou como os seus cloridratos correspondentes com um reagente desidratante, de preferência com uma carbodiimida, particularmente de preferência com dicitclo-hexilcarbodiimida, na presença de um reagente activante, de preferência 1-hidroxibenzotriazole, com uma amina de fórmula R^4R^5NH , numa amida correspondente de fórmula Ia.



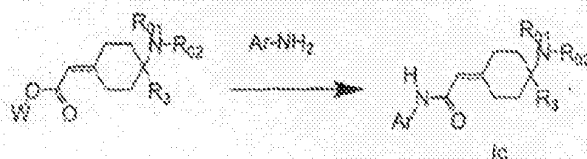
A ligação dupla CC de um derivado ciclo-hexilideno acetamida de fórmula Ia é possivelmente reduzida utilizando

processos conhecidos da literatura especializada, de preferência por hidratação catalítica heterogénea sobre catalisadores de paládio ou platina ou por hidratação catalisada homogeneamente com catalisadores de ródio, respectivamente a temperaturas entre a TA e 60°C e a pressões de hidrogénio compreendidas entre 1 bar e 6 bar, particularmente de preferência à TA a uma pressão de hidrogénio compreendida entre 2 e 3 bar, em paládio sobre carvão, de modo a que se forme um derivado de ciclohexilacetamida de fórmula Ib.



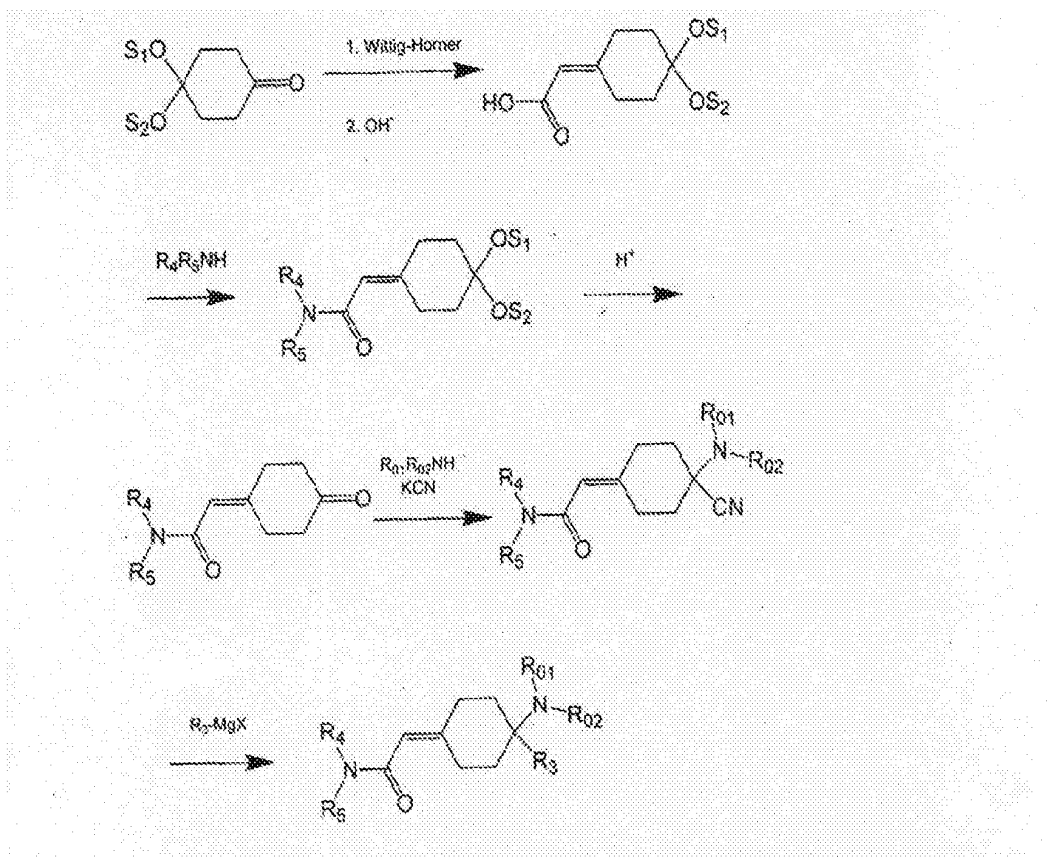
A ligação dupla pode também ser reduzida possivelmente num ponto de tempo diferente da síntese. Neste caso, após o primeiro passo, a conversão com o fosfonoacetato, a ligação dupla é reduzida utilizando processos conhecidos da literatura especializada, de preferência por hidratação catalítica heterogénea sobre catalisadores de paládio ou platina ou por hidratação catalisada homogeneamente com catalisadores de ródio, respectivamente a temperatura entre a TA e 60°C e a pressões de hidrogénio compreendidas entre 1 bar e 6 bar, particularmente de preferência à TA a uma pressão de hidrogénio compreendida entre 2 e 3 bar, em paládio sobre carvão. O processo é então continuado como descrito acima com a hidrólise do éster.

No caso em que R⁴ representa um resíduo arilo e R⁵ representa H, o éster pode também ser convertido directamente nos compostos de acordo com a invenção de fórmula Ic na presença de uma base forte, de preferência nBuLi, e uma anilina.

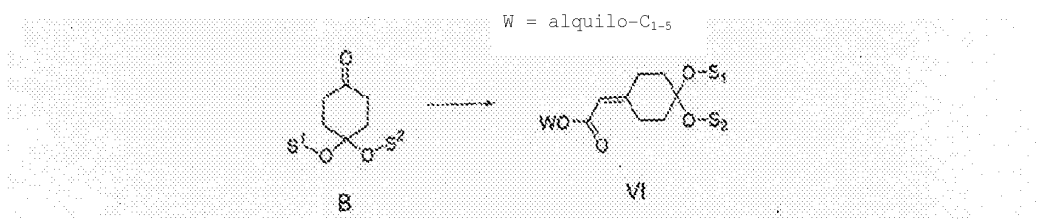


Os grupos protectores são então divididos em R^{01} e R^{02} , se necessário, utilizando processos conhecidos dos peritos na arte.

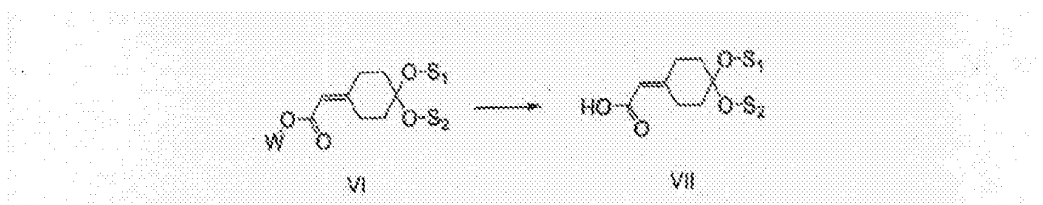
Via de Síntese Alternativa:



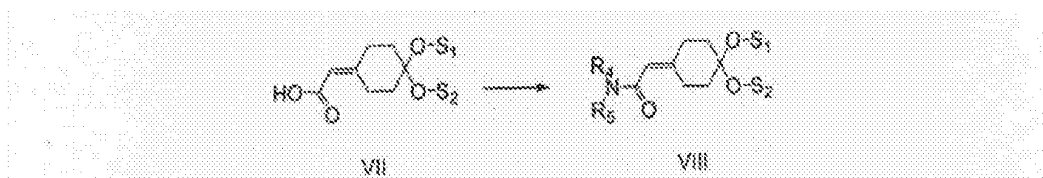
Uma ciclo-hexan-1,4-diona de fórmula B protegida com grupos S^1 e S^2 , que representam grupos protectores - e.g. alquilo substituído ou não substituído, em particular $(CH_2)_n$ em que $n = 2-4$ - é convertida na presença de uma base forte, de preferência terc-butilato de potássio, hidreto de sódio ou butil-lítio com um fosfonoacetato, de preferência fosfonoacetato de trimetilo ou fosfonoacetato de trietilo. Neste caso, forma-se o éster α,β -insaturado.



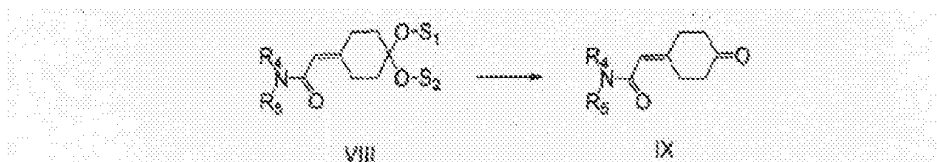
O éster VI é hidrolisado no ácido carboxílico correspondente VII com uma solução básica aquosa adequada, de preferência com solução de hidróxido de potássio ou de hidróxido de lítio, à TA ou a temperatura ligeiramente elevada.



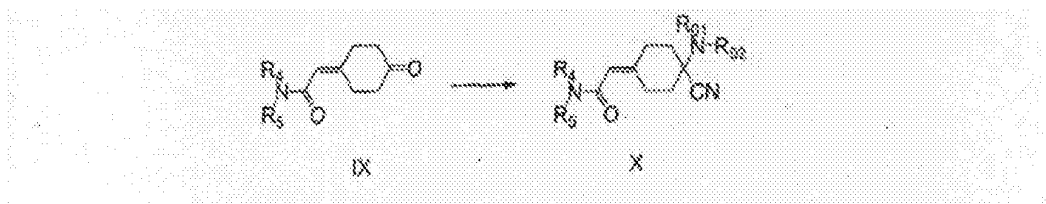
O ácido carboxílico de fórmula VII é convertido como tal ou como o seu cloridrato correspondente com um reagente desidratante, de preferência com uma carbodiimida, particularmente de preferência com diciclo-hexilcarbodiimida, na presença de um reagente de activação, de preferência 1-hidroxibenzotriazole, com uma amina de fórmula R^4R^5NH na amida correspondente de fórmula VIII.



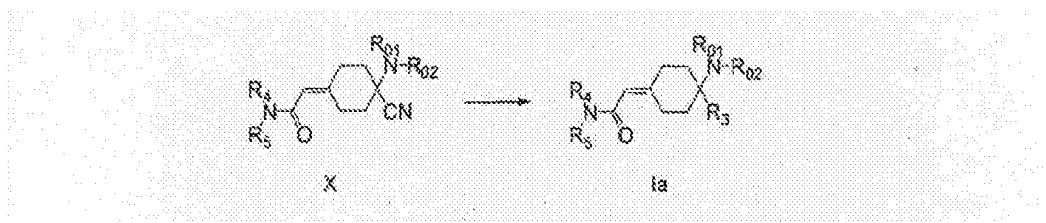
Os grupos protectores S^1 e S^2 são divididos no composto de fórmula VIII, de modo a que se forme um derivado de ciclo-hexanona 4-substituído.



O composto de fórmula IX é convertido num derivado de 1-amino-1-ciano-ciclo-hexano 4-substituído de fórmula X, na presença de um composto de fórmula $HNR^{01}R^{02}$ com um cianeto, de preferência cianeto de potássio ou TMSCN.



O aminonitrilo de fórmula X é convertido com reagentes organometálicos, de preferência reagentes de Grignard ou reagentes de organolítio, de fórmula geral R^3 , de modo que sejam formados compostos de acordo com a invenção de fórmula Ia.



Tal como descrito no primeiro processo de síntese, os compostos com a fórmula geral Ia podem então ser reduzidos nos compostos com a fórmula geral Ib. Em alternativa, neste processo, a ligação dupla pode também ser reduzida num momento anterior, designadamente composto VIII utilizando os processos descritos no primeiro processo de síntese. O procedimento é então continuado de acordo com o processo descrito.

Os grupos protectores podem ser separados em R^{01} e R^{02} , se necessário, utilizando processos conhecidos dos peritos na arte.

Exemplos

Os exemplos que se seguem servem para explicar a invenção em maior detalhe, mas não restringem o conceito geral da invenção.

Os rendimentos dos compostos produzidos não são optimizados.

Todas as temperaturas são não corrigidas.

O termo "éter" significa éter dietílico, "EE" acetato de etilo e "DCM" diclorometano. O termo "equivalentes" significa equivalentes de quantidade de substância, "pf" ponto de fusão ou gama de fusão, "decomp." decomposição, "TA" temperatura ambiente, "abs." absoluto (livre de água), "rac." racémico, "conc." concentrado, "min" minutos, "h" horas, "d" dias, "% vol." percentagem em volume, "%m" percentagem em massa e "M" é um detalhe de concentração em mol/l.

Utilizou-se sílica gel 60 (0,040-0,063 mm) de E. Merck, Darmstadt como fase estacionária para a cromatografia em coluna.

Os ensaios de cromatografia em camada fina foram conduzidos com cromatoplacas para HPTLC de sílica gel 60 F 254 de E. Merck, Darmstadt.

As razões de mistura de solventes móveis para os ensaios de cromatografia são sempre dadas em volume/volume.

Os compostos utilizados abaixo estavam comercialmente disponíveis ou a sua produção é conhecida da arte anterior ou foram derivados da arte anterior de uma maneira evidente para os peritos na arte.

Acetato de (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)metilo

Adicionou-se fosfonoacetato de trimetilo (1,99 ml, 13,8 mmol) em argón a uma solução de 4-dimetilamino-4-fenil-ciclo-hexanona (2,0 g, 9,2 mmol) em DMF anidro (60 ml). Adicionou-se terc-butilato de potássio (1,54 g, 13,8 mmol). A mistura de reacção foi aquecida para 60°C durante 4 h e vertida sobre gelo (40 g) após o arrefecimento. Após a adição de éter ocorreu a separação de fases (150 ml) e a fase aquosa foi extraída uma vez mais com éter (2×50 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas e concentradas a um volume reduzido. O éster metílico foi obtido como um óleo amarelo com um rendimento bruto de 97% (2,42 g).

Cloridrato de acetato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexilideno)metilo

Dissolveu-se acetato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexilideno)metilo (2,4 g, 8,7 mmol) em etilmetilcetona (70 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (1,66 ml, 13,17 mmol) com arrefecimento com gelo. Após um período de reacção de 5 h obteve-se o cloridrato do éster como um sólido incolor com um rendimento de 78% (1,95 g) com um p.f. de 204-208°C.

Cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexilideno)acético

Adicionou-se 1,7M de KOH (70,5 ml, 120 mmol) a uma solução de cloridrato de acetato de (4-dimetilamino-4-fenilciclohexilideno)metilo (1,8 g, 5,8 mmol) em etanol (200 ml) e agitou-se durante 16 h à TA. A mistura de reacção foi concentrada até um volume reduzido e o resíduo foi tomado em água (40 ml). A fase aquosa foi agitada com éter (2×40 ml) e misturada com 5,5 M de ácido clorídrico (23,6 ml, 130 mmol). Após concentração da fase aquosa a um volume reduzido, o resíduo foi extraído com etanol (2×40 ml), o cloreto de potássio remanescente foi separado e o filtrado concentrado a um volume reduzido. Neste caso, o cloridrato do ácido foi obtido como um sólido incolor com um rendimento de 98% (1,67 g).

2-(Dimetilamino-4-fenilciclohexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (182 mg, 1,35 mmol), triptamina (108 mg, 0,676 mmol) e N-metilmorfolina (0,148 ml, 1,35 mmol) a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexilideno)acético (200 mg, 0,676 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução límpida foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclohexilcarbodiimida (278 mg, 1,35 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 3 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação do ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi

separada. O filtrado obtido foi extraído com éter. A fase aquosa foi misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (2 ml, 10 mmol) e diluída com água (150 ml). Neste caso, o produto precipitou como um sólido incolor com um rendimento de 31% (84 mg).

Cloridrato de 2-(dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (Exemplo 1)

A solução de 2-(dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (75 mg, 0,178 mmol) em etilmetilcetona (15 ml) foi misturada com clorotrimetilsilano (0,034 ml, 0,26 mmol). Após 2 h o cloridrato foi isolado como um sólido de cor bege com um p.f. de 203-207°C com um rendimento de 75% (61 mg).

Propionato de 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-acetilmino]-3-(1H-indol-3-il)metilo

Adicionou-se 1-hidroxibenzotriazole (182 mg, 1,35 mmol), cloridrato de éster metílico de L-triptofano (172 mg, 0,676 mmol) e N-metilmorfolina (0,148 ml, 1,35 mmol) em argon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acético (200 mg, 0,676 mmol) em dimetilformamida (10 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com dicitlo-hexilcarbodiimida (278 mg, 1,35 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 6 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. O filtrado obtido foi extraído com éter. A fase orgânica foi concentrada a um volume reduzido e o produto bruto foi obtido como um óleo amarelo (142 mg).

Cloridrato de propionato de 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)metilo (diastereoisómero mais não-polar; Exemplo 2)

Dissolveu-se propionato de 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)metilo (142 mg, 0,3 mmol) em etilmetilcetona (9 ml) e misturou-se

com clorotrimetilsilano (0,055 ml, 0,43 mmol). Após 2 h o produto foi obtido como um composto incolor com um p.f. de 164-168°C com um rendimento de 50 mg (15%).

Éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acético

Dissolveu-se cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acético (200 mg, 0,676 mmol) em diclorometano (10 ml) e misturou-se com trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) e N,N'-di(succinimidil)carbonato (345 mg, 1,35 mmol) em árgon. Após um tempo de reacção de 24 h a mistura de reacção foi concentrada a um volume reduzido, tomada em éter (20 ml) e extraída com solução saturada de NaHCO₃ (2×5 ml). Após secagem da fase orgânica e sua concentração a um volume reduzido, obteve-se o produto como um óleo incolor com um rendimento de 52% (124 mg).

Propionato de (2S)-2-[(RS)-2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)metilo

Em primeiro lugar, éster metílico de L-triptofano (3,74 mg, 0,29 mmol) e em seguida trietilamina (0,071 ml, 0,5 mmol) foram adicionados em árgon a uma solução de éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acético (104 mg, 0,29 mmol) em acetonitrilo (10 ml). A mistura de reacção foi agitada durante 2 d à TA, em seguida concentrada a um volume reduzido e tomada em éter (30 ml). A fase orgânica foi agitada com solução saturada de NaHCO₃ (2×10 ml) e foi concentrada a um volume reduzido após secagem. Neste caso, o produto bruto foi obtido como um óleo incolor com um rendimento de 92 mg (69%).

Cloridrato de propionato de (2S)-2-[(RS)-2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)metilo (diastereoisómero mais polar; Exemplo 3)

Adicionou-se clorotrimetilsilano (0,038 ml, 0,3 mmol) a uma solução de propionato de (2S)-2-[(RS)-2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)metilo (92 mg, 0,2 mmol) em etilmetilcetona (3 ml) e agitou-se durante 2 h à TA. Neste caso, o produto (43 mg, 43%) separou-

se por precipitação como um sólido incolor com um p.f. de 193-195°C. A substância provou ser o mais polar de dois diastereoisómeros possíveis.

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida

Adicionou-se 1-hidroxibenzotriazole (456 mg, 3,38 mmol), DL- α -metiltriptamina (0,142 ml, 1,69 mmol) e N-metilmorfolina (0,375 ml, 3,38 mmol) em argon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acético (500 mg, 1,69 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclo-hexil-carbodiimida (687 mg, 3,38 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 6 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. O filtrado obtido foi misturado com 5M de solução de hidróxido de sódio (2 ml, 10 mmol) e diluído com água (200 ml). Neste caso, o produto precipitou como um sólido de cor bege e foi obtido com um rendimento de 83% (581 mg). A separação por cromatografia sobre sílica gel foi conduzida com EE/metanol (15:1), (10:1) e (5:1). O diastereoisómero mais não-polar de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida foi obtido neste caso como um sólido incolor com um p.f. de 184-187°C, com um rendimento de 24% (165 mg). O diastereoisómero mais polar de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida foi obtido como um óleo incolor com um rendimento de 18% (126 mg). Ambas as amidas eram o diastereoisómero puro.

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (Exemplos 4 e 5)

O diastereoisómero mais não polar de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (156 mg, 0,397 mmol) foi dissolvido em etilmetilcetona (11 ml) com aquecimento ligeiro e misturado com clorotrimetilsilano (0,075 ml, 0,59 mmol). Após 1,5 h o

cloridrato (**Exemplo 4**) foi isolado como um sólido incolor com um rendimento de 55% (96 mg) com um p.f. de 175-180°C.

Adicionou-se clorotrimetilsilano (0,06 ml, 0,48 mmol) a uma solução do diastereoisómero mais polar de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]acetamida (133 mg, 0,32 mmol) em etilmetilcetona (5 ml) e agitou-se 1,5 H à TA. Neste caso, o cloridrato (**Exemplo 5**) (66 mg, 46%) precipitou como um sólido incolor com um p.f. de 182-186°C.

2-4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(3-fenilpropil)-acetamida

Adicionou-se 1-hidroxibenzotriazole (273 mg, 2,0 mmol), 3-fenil-1-propilamina (0,142 ml, 1,0 mmol) e N-metil-morfolina (0,222 ml, 2,0 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-acético (300 mg, 1,0 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 3 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. O filtrado obtido foi extraído com éter. A fase aquosa foi misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (2 ml, 10 mmol) e diluído com água (200 ml). Neste caso, o produto precipitou como um sólido incolor e foi obtido com um rendimento de 55% (209 mg) com um p.f. de 140-142°C.

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(3-fenilpropil)acetamida (Exemplo 6)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(3-fenilpropil)acetamida (203 mg, 0,536 mmol) em etilmetilcetona (12 ml) com aquecimento ligeiro e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,101 ml, 0,8 mmol). Após 2 h o produto foi isolado como um sólido incolor com um rendimento de 95% (211 mg) com um p.f. de 225-230°C.

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-fenetilacetamida

Adicionou-se 1-hidroxibenzotriazole (273 mg, 1,0 mmol), 2-feniletilamina (0,125 ml, 1,0 mmol) e N-metilmorfolina (0,222 ml, 2,0 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acético (296 mg, 1,0 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com dicitclo-hexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 10 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (4 ml, 20 mmol), diluída com água (300 ml) e armazenada durante 3 d a 5°C. Neste caso, o produto precipitou como um sólido incolor com um rendimento de 62% (223 mg) e com um p.f. de 153-155°C.

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-fenetilacetamida (Exemplo 7)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-fenetilacetamida (225 mg, 0,62 mmol) em etilmetilcetona (12 ml) com aquecimento ligeiro e misturou-se com cloro-trimetilsilano (0,118 ml, 0,93 mmol). Após 2 h o produto foi isolado como um sólido incolor com um rendimento de 86% (213 mg).

N-Benzil-2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acetamida

Adicionou-se 1-hidroxibenzotriazole (273 mg, 2,0 mmol), benzilamina (0,109 ml, 1,0 mmol) e N-metilmorfolina (0,222 ml, 2,0 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acético (296 mg, 1,0 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com dicitclo-hexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 12 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia

durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (4 ml, 20 mmol), diluída com água (300 ml) e armazenada durante 3 d a 5°C. Neste caso, o produto precipitou como um sólido incolor com um rendimento de 65% (227 mg) e com um p.f. de 145-148°C.

Cloridrato de N-benzil-2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexilideno)acetamida (Exemplo 8)

Dissolveu-se N-benzil-2-(4-dimetilamino-4-fenilciclohexilideno)acetamida (206 mg, 0,59 mmol) em etilmetilcetona (12 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,112 ml, 0,88 mmol). Após 2 h o cloridrato (**Exemplo 8**) foi isolado como um sólido incolor com um p.f. de 220-226°C e com um rendimento de 99% (225 mg).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(4-fenilbutil)-acetamida

Adicionou-se 1-hidroxibenzotriazole (273 mg, 2,0 mmol), 4-fenilbutilamina (0,158 ml, 1,0 mmol) e N-metilmorfolina (0,222 ml, 2,0 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acético (296 mg, 1,0 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 5 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (4 ml, 20 mmol), diluída com água (300 ml) e armazenada durante 16 h a 5°C. Neste caso, o produto foi formado como um composto oleoso incolor com um rendimento de 75% (294 mg).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(4-fenilbutil)acetamida (Exemplo 9)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(4-fenilbutil)acetamida (292 mg, 0,747 mmol) em etilmetilcetona (5 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,14 ml,

1,12 mmol). Após 1,5 h o cloridrato foi isolado como um sólido incolor com um rendimento de 69% (221 mg).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(4-fluorofenil)-acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (273 mg, 2,0 mmol), 4-fluoroanilina (0,095 ml, 1,0 mmol) e N-metil-morfolina (0,222 ml, 2,0 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-acético (296 mg, 1,0 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 7 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (4 ml, 20 mmol), diluída com água (300 ml) e armazenada durante 3 d a 5°C. Neste caso, o produto foi formado como um sólido incolor com um rendimento de 82% (287 mg).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(4-fluorofenil)acetamida (Exemplo 10)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(4-fluorofenil)acetamida (266 mg, 0,755 mmol) em etilmetil-cetona (5 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,139 ml, 1,1 mmol). Após 2,5 h o cloridrato foi isolado como um sólido incolor com um rendimento de 52% (152 mg).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(4-fluorobenzil)-acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (273 mg, 2,0 mmol), 4-fluorobenzilamina (0,114 ml, 1,0 mmol) e N-metilmorfolina (0,222 ml, 2,0 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-acético (296 mg, 1,0 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). A mistura de reacção

foi agitada durante 12 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (4 ml, 20 mmol), diluída com água (300 ml) e armazenada durante 16 h a 5°C. Neste caso, o produto precipitou como um sólido incolor com um rendimento de 75% (275 mg) e com um p.f. de 149-151°C.

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(4-fluorofenil)acetamida (Exemplo 11)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(4-fluorofenil)acetamida (252 mg, 0,688 mmol) em etilmetilcetona (10 ml) com aquecimento ligeiro e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,126 ml, 1,0 mmol). Após 2,5 h o cloridrato foi isolado como um sólido incolor com um p.f. de 214-218°C e um rendimento de 71% (196 mg).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[2-(4-fluorobenzil)etil]acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (273 mg, 2,0 mmol), 2-(4-fluorofenil)etilamina (0,131 ml, 1,0 mmol) e N-metilmorfolina (0,222 ml, 2,0 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-acético (296 mg, 1,0 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclohexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 6 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (4 ml, 20 mmol), diluída com água (300 ml) e armazenada durante 16 h a 5°C. Neste caso, o produto precipitou como um composto oleoso incolor com um rendimento de 66% (252 mg).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]acetamida (Exemplo 12)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]acetamida (252 mg, 0,66 mmol) em etilmetilcetona (5 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,126 ml, 1,0 mmol). Após 2 h o cloridrato foi isolado como um sólido incolor com um p.f. de 157-160°C e um rendimento de 74% (203 mg).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(2-trifluorometilbenzil)acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (432 mg, 3,2 mmol), 2-(trifluorometil)benzilamina (0,225 ml, 1,6 mmol) e N-metilmorfolina (0,355 ml, 3,2 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acético (475 mg, 1,6 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (660 mg, 3,2 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 6 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (4 ml, 20 mmol), diluída com água (300 ml) e armazenada durante 4 d a 5°C. Neste caso, o produto precipitou como um sólido de cor bege com um rendimento de 70% (465 mg).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(2-trifluorometilbenzil)acetamida (Exemplo 13)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(2-trifluorometilbenzil)acetamida (432 mg, 1,03 mmol) em etilmetilcetona (7 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,195 ml, 1,5 mmol). Após 2 h o cloridrato foi isolado como um sólido incolor com um p.f. de 133-136°C e um rendimento de 89% (415 mg).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(1H-indol-3-il-metil)acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (459 mg, 3,4 mmol), C-(1H-indol-3-il)metilamina (2, 249 mg, 1,7 mmol) e N-metilmorfolina (0,377 ml, 3,4 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-acético (499 mg, 1,7 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (708 mg, 3,4 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 5 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (4 ml, 20 mmol), diluída com água (300 ml) e armazenada durante 16 h a 5°C. Neste caso, precipitou o produto bruto (253 mg), que foi purificado por cromatografia sobre sílica gel com EE/metanol (4:1) e metanol. O produto foi obtido como um composto oleoso com um rendimento de 18% (120 mg).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(1H-indol-3-ilmetil)acetamida (Exemplo 14)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(1H-indol-3-ilmetil)acetamida (120 mg, 0,309 mmol) em etilmetilcetona (5 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,058 ml, 0,46 mmol). Após 1,5 h o cloridrato foi isolado com um p.f. de 173-185°C e um rendimento de 63% (82 mg).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (546 mg, 4,0 mmol), 4-(1H-indol-3-il)butilamina (2, 376 mg, 2,0 mmol) e N-metilmorfolina (0,444 ml, 4,0 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-acético (592 mg, 2,0 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução límpida foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (834 mg, 4,0 mmol). A mistura de

reação foi agitada durante 4 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (5 ml, 25 mmol), diluída com água (300 ml) e armazenada durante 16 h a 5°C. Neste caso, o produto precipitou como um sólido incolor com um rendimento de 45% (387 mg) e com um p.f. de 77-88°C.

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida (Exemplo 15)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida (184 mg, 0,428 mmol) em etilmetilcetona (10 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,08 ml, 0,64 mmol). Após 1,5 h o cloridrato 4 foi isolado como um sólido incolor com um p.f. de 185-188°C e um rendimento de 74% (147 mg).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[4-(1H-indol-3-il)propil]acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (819 mg, 6,0 mmol), 3-(1H-indol-3-il)propilamina (522 mg, 3,0 mmol) e N-metilmorfolina (0,666 ml, 6,0 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-acético (887 mg, 3,0 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclohexilcarbodiimida (1,25 g, 6,0 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 6 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi diluída com água (400 ml), misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (5 ml, 25 mmol) e armazenada durante 3 d a 5°C. Neste caso, o produto precipitou como um sólido de cor bege com um rendimento de 60% (742 mg) e com um p.f. de 85-87°C.

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[4-(1H-indol-3-il)propil]acetamida (Exemplo 16)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[4-(1H-indol-3-il)propil]acetamida (742 mg, 1,78 mmol) em etilmetilcetona (25 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,34 ml, 2,7 mmol). Após 2 h o cloridrato foi isolado como um sólido de cor bege com um p.f. de 165-173°C e um rendimento de 75% (606 mg).

Pentanoato de 5-(1H-indol-3-il)cianometilo

Dissolveu-se ácido 5-(1H-indol-3-il)pentanóico (5 g, 23 mmol) numa mistura de acetona (25 ml) e dimetilformamida (25 ml) e misturou-se com carbonato de céσιο (3,75 g, 11,5 mmol), cloroacetoneitrilo (2,16 ml, 34,5 mmol) e iodeto de potássio (20 mg), um após o outro. Após 6,5 h a 60°C e 16 h à TA os resíduos sólidos foram removidos por filtração, lavados com acetona (2x30 ml) e o filtrado foi concentrado a um volume reduzido. O produto bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (130 g) com EE/ciclo-hexano (1:3). O produto foi obtido como um sólido incolor com um p.f. de 76°C com um rendimento de 77% (4,53 g).

5-(1H-indol-3-il)pentanamida

Uma solução de pentanoato de 5-(1H-indol-3-il)-cianometilo (4,5 g, 17,5 mmol) em tetra-hidrofurano (110 ml) foi adicionada a uma solução de amoníaco aquoso a 25% (80 ml) e agitada durante 3 d à temperatura ambiente. O processamento da preparação foi conduzido por separação de fases e extracção da fase aquosa com tetra-hidrofurano (2x30 ml). As fases orgânicas foram purificadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (50 ml), secas e concentradas a um volume reduzido. O resíduo foi lavado com água (2x10 ml) e éter (2x10 ml). O produto foi obtido como um sólido incolor com um p.f. de 134-139°C com um rendimento de 68% (2,56 g).

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

Misturou-se hidreto de alumínio e lítio (0,87 g, 23,0 mmol) em tetra-hidrofurano abs. (70 ml) em árgon. Adicionou-

se uma solução de 5-(1H-indol-3-il)pentanamida (2,5 g, 11,5 mmol) em tetra-hidrofurano abs. (60 ml) à suspensão de LiAlH_4 a 60°C. Após 12 h a 60°C, a preparação foi misturada com tetra-hidrofurano (30 ml) e hidrolisada com arrefecimento com gelo. Os compostos de alumínio assim obtidos foram separados por filtração e lavados com tetra-hidrofurano (3×10 ml). O filtrado foi concentrado a um volume reduzido. Após adição de água (30 ml), a amina foi extraída com EE (3×40 ml) e os extractos combinados e lavados com água (40 ml). Após secagem da fase orgânica e sua concentração a um volume reduzido, o produto foi obtido como um sólido incolor com um p.f. de 69-78°C com um rendimento de 95% (2,21 g).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[5-(1H-indol-3-il)pentil]acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (819 mg, 6,0 mmol), 5-(1H-indol-3-il)pentilamina (606 mg, 3,0 mmol) e N-metilmorfolina (0,666 ml, 6,0 mmol) em argon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-acético (887 mg, 3,0 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (1,25 g, 6,0 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 4 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO_3 (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi diluída com água (300 ml), misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (7 ml, 35 mmol) e armazenada durante 3 d a 5°C. Neste caso, o produto bruto precipitou como um sólido de cor bege com um rendimento de 69% (915 mg). Após cromatografia sobre sílica gel (50 g) com EE/metanol (1:1) e metanol, o produto foi isolado como um sólido incolor com um rendimento de 25% (333 mg) e com um p.f. de 68-72°C.

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[5-(1H-indol-3-il)pentil]acetamida (Exemplo 17)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[5-(1H-indol-3-il)pentil]acetamida (81 mg, 0,182 mmol) em

etilmetilcetona (3 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,035 ml, 0,27 mmol). Após 1,5 h o cloridrato foi isolado como um sólido incolor com um p.f. de 174-183°C e um rendimento de 71% (62 mg).

Hexanoato de 6-(1H-indol-3-il)cianometilo

Dissolveu-se ácido 6-(1H-indol-3-il)hexanóico (6,01 g, 26,0 mmol) em acetona (30 ml) e DMF (30 ml) e misturou-se com carbonato de céσιο (4,23 g, 13,0 mmol), cloroacetoneitrilo (2,45 ml, 39,0 mmol) e iodeto de potássio (20 mg), um após o outro. Após um tempo de reacção de 9 h a 60°C e de 60 h à TA, os resíduos sólidos foram separados por filtração, lavados com acetona (2×10 ml) e o filtrado foi concentrado a um volume reduzido. O produto bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (150 g) com EE/ciclo-hexano (1:3). O éster cianometílico foi obtido como um sólido incolor com um p.f. de 74-76°C com um rendimento de 82% (5,76 g).

6-(1H-indol-3-il)hexanamida

Uma solução de hexanoato de 6-(1H-indol-3-il)cianometilo (5,72 g, 21,16 mmol) em tetra-hidrofurano (160 ml) foi adicionada a uma solução de amoníaco aquoso a 25% (125 ml) e agitada durante 40 h à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação de fases e extracção da fase aquosa com THF (2×40 ml). Os extractos orgânicos foram combinados e lavados com solução saturada de NaCl (50 ml). Após secagem da fase orgânica e sua concentração a um volume reduzido, o produto foi isolado como um sólido incolor com um p.f. de 140-142°C com um rendimento de 98% (4,75 g).

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

Misturou-se hidreto de alumínio e lítio (1,7 g, 40,8 mmol) em tetra-hidrofurano abs. (80 ml) em árgon. Uma solução de 6-(1H-indol-3-il)hexanamida (4,7 g, 20,4 mmol) em tetra-hidrofurano abs. (100 ml) foi adicionada com agitação à suspensão de LiAlH₄ no espaço de 40 min a 60°C. Após um tempo de reacção de 13 h a 60°C em árgon a preparação foi misturada com tetra-hidrofurano (50 ml) e adicionou-se água (42 ml) com arrefecimento em gelo. Os compostos de alumínio assim obtidos

foram separados por filtração, lavados com THF (3×30 ml) e o filtrado foi concentrado a um volume reduzido. Após adição de água (30 ml) a amina foi extraída com EE (3×40 ml), os extractos orgânicos foram combinados, lavados com água (40 ml), secos e concentrados a um volume reduzido. O produto foi obtido como um sólido oleoso de cor bege com um rendimento de 99% (4,36 g).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[6-(1H-indol-3-il)hexil]acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (737 mg, 5,46 mmol), 6-(1H-indol-3-il)hexilamina (590 mg, 2,73 mmol) e N-metilmorfolina (0,606 ml, 5,46 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acético (810 mg, 2,73 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (1,13 g, 5,46 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 11 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi diluída com água (300 ml), misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (7 ml, 35 mmol) e armazenada durante 16 h a 5°C. Neste caso, o produto bruto precipitou como um sólido de cor bege com um rendimento de 16% (197 mg). Após cromatografia sobre sílica gel (20 g) com EE/metanol (4:1), o produto foi isolado como um composto oleoso (92 mg) com um rendimento de 8%.

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[6-(1H-indol-3-il)hexil]acetamida (Exemplo 18)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[6-(1H-indol-3-il)hexil]acetamida (78 mg, 0,17 mmol) em etilmetilcetona (5 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,033 ml, 0,26 mmol). Adicionou-se éter (10 ml) após 1 h e após 10 min o cloridrato foi isolado como um sólido incolor com um p.f. de 160-164°C e um rendimento de 87% (73 mg).

2-[4-Dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexilideno]-N-(3-fenilpropil)acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (864 mg, 6,4 mmol), 3-fenilpropilamina (0,455 mg, 3,2 mmol) e N-metil-morfolina (0,703 ml, 6,4 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexilideno)acético (840 mg, 3,2 mmol) em dimetilformamida seca (25 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (1,32 g, 6,4 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 4 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. O filtrado foi diluído com água (400 ml), misturado com 5M de solução de hidróxido de sódio (5 ml, 25 mmol) e armazenado durante 3 d a 5°C. Neste caso, o produto precipitou como um sólido oleoso de cor bege com um rendimento de 45% (570 mg).

Cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexilideno]-N-(3-fenilpropil)acetamida (Exemplo 19)

Dissolveu-se 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexilideno]-N-(3-fenilpropil)acetamida (180 mg, 0,45 mmol) em etilmetilcetona (10 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,087 ml, 0,68 mmol). Após 1,5 h o cloridrato foi isolado como um sólido incolor com um p.f. de 209-212°C e um rendimento de 65% (126 mg).

2-[4-Dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (864 mg, 6,4 mmol), triptamina (512 mg, 3,2 mmol) e N-metilmorfolina (0,703 ml, 6,4 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexilideno)-acético (840 mg, 3,2 mmol) em dimetilformamida abs. (25 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (1,32 g, 6,4 mmol) e agitada durante 4 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação

da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. O filtrado foi diluído com água (400 ml), misturado com 5M de solução de hidróxido de sódio (5 ml, 25 mmol) e armazenado durante 4 d a 5°C. Neste caso, o produto precipitou como um sólido oleoso de cor bege com um rendimento de 95% (1,27 mg).

Cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (Exemplo 20)

Dissolveu-se 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (871 mg, 2,08 mmol) em etilmetilcetona (35 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,39 ml, 3,11 mmol). Após 1,5 h o cloridrato foi isolado como um sólido de cor bege com um p.f. de 217-221°C e um rendimento de 85% (810 mg).

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

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (2,03 mg, 15 mmol), DL- α -metiltriptamina (1,3 g, 7,5 mmol) e N-metil-morfolina (1,65 ml, 15 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclohexilideno)acético (1,98 g, 7,5 mmol) em dimetilformamida abs. (50 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (3,09 g, 15 mmol) e agitada durante 6 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi diluída com água (300 ml), misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (7 ml, 35 mmol) e armazenada durante 16 h a 5°C. Neste caso, o produto bruto precipitou como um sólido amarelo (1,55 g, 55%). Após cromatografia sobre sílica gel (120 g) com EE/metanol (10:1), o diastereoisómero mais não polar foi obtido com um rendimento de 19% (550 mg) e o diastereoisómero mais polar foi obtido com um rendimento de 9% (250 mg), ambos obtidos como sólidos incolores.

Cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida
(Exemplos 21 e 22)

O diastereoisómero mais não polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (150 mg, 0,39 mmol) foi dissolvido em etilmetilcetona (10 ml) e misturado com clorotrimetilsilano (0,075 ml, 0,59 mmol). Após 1,5 h o cloridrato foi isolado como um sólido incolor com um p.f. de 188-191°C e um rendimento de 63% (115 mg) (**Exemplo 21**).

Adicionou-se clorotrimetilsilano (0,12 ml, 0,98 mmol) a uma solução do diastereoisómero mais polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)-ciclo-hexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (250 mg, 0,65 mmol) em etilmetilcetona (10 ml) e agitou-se durante 1,5 h à TA. Neste caso, o cloridrato (173 mg, 57%) precipitou como um sólido incolor com um p.f. de 201-203°C (**Exemplo 22**).

2-(4-Dimetilamino-4-piridin-2-il)ciclo-hexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (546 mg, 4,0 mmol), triptamina (320 mg, 2,0 mmol) e N-metilmorfolina (0,444 ml, 4,0 mmol) em árgon a uma solução de ácido (4-dimetilamino-1-hidroxi-4-piridin-2-il-ciclo-hexil)acético (556 mg, 2,0 mmol) em dimetilformamida abs. (30 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclohexilcarbodiimida (825 mg, 4,0 mmol) e agitada durante 7 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi diluída com água (400 ml), misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (7 ml, 35 mmol) e armazenada durante 16 h a 5°C. Neste caso, o produto bruto precipitou como um sólido de cor bege (313 mg, 37%). Após cromatografia sobre sílica gel (45 g) com EE/metanol (4:1), o produto foi obtido como um sólido de cor bege com um rendimento de 25% (210 mg).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (Exemplo 23)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (210 mg, 0,52 mmol) em etilmetilcetona (5 ml) e misturou-se com cloro-trimetilsilano (0,19 ml, 1,5 mmol). Após 1,5 h o cloridrato foi isolado como um sólido de cor bege com um p.f. de 147-150°C e um rendimento de 89% (203 mg).

2-(4-Dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexilideno)-N-(3-fenilpropil)acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (546 mg, 4,0 mmol), 3-fenilpropilamina (270 mg, 2,0 mmol) e N-metil-morfolina (0,444 ml, 4,0 mmol) em árgon a uma solução de ácido (4-dimetilamino-1-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)-acético (556 mg, 2,0 mmol) em dimetilformamida abs. (30 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclohexilcarbodiimida (825 mg, 4,0 mmol) e agitada durante 5 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi diluída com água (300 ml), misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (7 ml, 35 mmol) e armazenada durante 16 h a 5°C. Neste caso, o produto bruto precipitou como um composto oleoso de cor bege (228 mg, 30%). Após cromatografia sobre sílica gel (40 g) com EE/metanol (4:1), a amida foi obtida como um óleo de cor bege com um rendimento de 27% (203 mg).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexilideno)-N-(3-fenilpropil)acetamida (Exemplo 24)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexilideno)-N-(3-fenilpropil)acetamida (203 mg, 0,537 mmol) em etilmetilcetona (5 ml) e misturou-se com cloro-trimetilsilano (0,2 ml, 1,6 mmol). Após 1,5 h o cloridrato foi isolado como um sólido incolor com um p.f. de 173-176°C e um rendimento de 86% (190 mg).

2-[4-Dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (1,08 g, 8,0 mmol), triptamina (640 mg, 40 mmol) e N-metilmorfolina (0,888 ml, 8,0 mmol) em árgon a uma solução de ácido [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexilideno]acético (1,55 g, 4,0 mmol) em dimetilformamida seca (15 ml). A solução foi arrefecida para 0°C e misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (1,64 g, 8,0 mmol) e agitada durante 4 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi diluída com água (300 ml), misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (7 ml, 35 mmol) e armazenada durante 16 h a 5°C. Neste caso, o produto bruto precipitou como um sólido de cor bege (1,3 g). Após cromatografia sobre sílica gel (60 g) com EE/metanol (6:1), o produto foi obtido com um p.f. de 172-176°C e um rendimento de 62% (1,03 g).

Cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (Exemplo 25)

Dissolveu-se 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (350 mg, 0,82 mmol) em etilmetilcetona (25 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,164 ml, 1,3 mmol). Após 1,5 h o cloridrato foi isolado como um sólido incolor com um p.f. de 196-200°C e um rendimento de 89% (336 mg).

2-[4-Dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (1,43 g, 10,6 mmol), DL- α -metiltriptamina (923,3 mg, 5,3 mmol), N-metilmorfolina (1,07 ml, 10,6 mmol) e diciclo-hexilcarbodiimida (2,19 g, 10,6 mmol) em árgon a uma solução de ácido [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclo-hexilideno]acético (1,4 g, 5,3 mmol) em dimetilformamida seca (50 ml) e agitou-

se durante 6 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi diluída com água (300 ml), misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (7 ml, 35 mmol) e armazenada durante 20 h a 5°C. Neste caso, o produto bruto precipitou como um sólido amarelo (1,2 g). O produto era uma mistura dos dois diastereoisómeros da amida, mistura essa que foi separada por cromatografia sobre sílica gel G [100 g; EtOAc/MeOH (10:1)]. O diastereoisómero mais não polar foi obtido com um rendimento de 410,6 mg (18%) com um p.f. de 163-166°C, o diastereoisómero mais polar foi obtido com um rendimento de 249,3 mg (11%) como um óleo incolor.

Cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida
(Exemplos 26 e 27)

O diastereoisómero mais não polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (150 mg, 0,35 mmol) foi dissolvido em etilmetilcetona (5 ml) e misturado com trimetilclorosilano (0,066 ml, 0,52 mmol). Após 2 h de agitação à TA o cloridrato foi aspirado e isolado como um sólido incolor com um p.f. de 165-188°C e um rendimento de 77% (126,6 mg) (**Exemplo 26**).

Uma solução do diastereoisómero mais polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (249 mg, 0,57 mmol) em etilmetilcetona (10 ml) foi misturada com trimetilclorossilano (0,109 ml, 0,86 mmol) e agitada durante 1,5 h à TA. O cloridrato precipitado foi aspirado e isolado com um rendimento de 81% (218 mg) como um sólido incolor com um p.f. de 171-174°C (**Exemplo 27**).

2-[4-Dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexilideno]-N-(3-fenilpropil]acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (1,53 g, 11,36 mmol), 3-fenilpropilamina (768 mg, 5,68 mmol), N-metil-

morfolina (1,15 ml, 11,36 mmol) e diciclo-hexilcarbodiimida (2,34 g, 11,36 mmol) em árgon a uma solução de ácido [4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclo-hexilideno]acético (1,5 g, 5,68 mmol) em dimetilformamida seca (35 ml) e agitou-se durante 3 d à TA. A ureia precipitada foi separada e o filtrado foi incorporado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou ainda mais ureia durante este procedimento e foi separada. A fase aquosa foi diluída com água (300 ml), misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (7 ml, 35 mmol) e armazenada durante 20 h a 5°C. Neste caso, o produto bruto precipitou como um sólido de cor bege (2,16 g). Após cromatografia sobre sílica gel G [100 g; EtOAc/MeOH (10:1)] a amida foi obtida com um rendimento de 29% (648,5 mg) e um p.f. de 129-131°C.

Cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexilideno]-N-(3-fenilpropil)acetamida (Exemplo 28)

Dissolveu-se 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexilideno]-N-(3-fenilpropil)acetamida (150 mg, 0,35 mmol) com aquecimento ligeiro em etilmetilcetona (10 ml) e misturou-se com trimetilclorossilano (0,082 ml, 0,65 mmol). Após 2 h de agitação à TA a mistura de reacção foi concentrada a um volume reduzido. O resíduo foi agitado levemente com éter (10 ml) e o cloridrato foi isolado como um sólido incolor com um p.f. de 230-233°C e um rendimento de 98% (184 mg).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(2-trifluorometilbenzil)acetamida (Exemplo 29)

Adicionou-se paládio sobre carvão (5%, 12 mg) a uma solução de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(2-trifluorometilbenzil)acetamida (Exemplo 13; 236 mg, 0,52 mmol) em metanol. A mistura de reacção foi hidratada durante 4 h a uma pressão de 2 bar à TA. O catalisador foi separado sobre Celite e o filtrado concentrado a um volume reduzido. Neste caso o produto era sólido na forma de um sólido higroscópico incolor com um rendimento de 58% (138 mg).

Cloridrato de acetato de (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)metilo

Adicionou-se paládio sobre carvão (5%, 90 mg) a uma solução de cloridrato de acetato de (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)metilo (1,79 g, 5,77 mmol) em metanol. A mistura de reacção foi hidratada durante 5 h a uma pressão de 3 bar à TA. O catalisador foi separado sobre Celite e o filtrado concentrado a um volume reduzido. Neste caso, o produto foi isolado como um composto oleoso incolor com um rendimento quantitativo (1,79 g).

Cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)acético

Adicionou-se 1,7M de KOH (70,5 ml, 120 mmol) a uma solução de cloridrato de acetato de (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)metilo (1,79 g, 5,77 mmol) em etanol (80 ml). A mistura foi agitada durante 16 h à TA. A mistura de reacção foi concentrada a um volume reduzido e o resíduo foi tomado em água. A fase aquosa foi extraída com éter e misturada com 5,5M de ácido clorídrico (23,6 ml, 130 mmol). Em seguida, a fase aquosa foi concentrada a um volume reduzido, o resíduo foi extraído com etanol, o cloreto de potássio remanescente foi separado e o filtrado foi concentrado a um volume reduzido. Neste caso o produto foi obtido como um composto oleoso incolor com um rendimento de 95% (1,62 g).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (273 mg, 2,0 mmol), cloridrato de triptamina (196 mg, 1,0 mmol) e N-metilmorfolina (0,333 ml, 3,0 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)acético (298 mg, 1,0 mmol) em dimetilformamida seca. A solução límpida foi arrefecida num banho de gelo e misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 3 d à TA e processada por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução

saturada de NaHCO_3 (10 ml). Diluiu-se com água, misturou-se com 5M de solução de hidróxido de sódio (4 ml, 20 mmol) e armazenou-se durante 16 h a 5°C. Neste caso, precipitou um produto bruto como uma substância de cor bege (400 mg). Após purificação por cromatografia sobre sílica gel com metanol o produto foi obtido como um sólido de cor bege com um rendimento de 35% (144 mg) e com um p.f. de 194-197°C.

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (Exemplo 30)

Aqueceu-se ligeiramente 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida com etilmetilcetona e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,066 ml, 0,52 mmol). Após 1,5 h foi aspirado um produto higroscópico de cor bege. O filtrado foi reduzido a um volume de 5 ml e misturado com éter. Neste caso o cloridrato precipitou como um sólido incolor com um rendimento de 47% (72 mg p.f.: 135-140°C).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(3-fenilpropil)-acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (273 mg, 2,0 mmol), 3-fenilpropilamina (0,142 mg, 1,0 mmol) e N-metilmorfolina (0,222 ml, 2,0 mmol) em argon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-acético (298 mg, 1,0 mmol) em dimetilformamida seca. A solução límpida foi misturada a 0°C com diciclo-hexil-carbodiimida (417 mg, 2,0 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 3 d à TA, a ureia precipitada foi removida por aspiração e o filtrado foi incorporado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO_3 (10 ml). A fase aquosa foi misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (12 ml, 60 mmol), diluída com água (300 ml) e armazenada durante 3 d a 5°C. Neste caso, o produto estava presente como um composto incolor e foi obtido por filtração, toma do resíduo em etanol e sua concentração a um volume reduzido com um rendimento de 58% (220 mg).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida (Exemplo 31)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida (209 mg, 0,55 mmol) em etilmetilcetona (5 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,104 ml, 1,0 mmol). Após 1,5 h o cloridrato foi isolado como um sólido incolor com um p.f. de 212-215°C e um rendimento de 68% (153 mg).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-fenetilacetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (273 mg, 2,0 mmol), 2-feniletilamina (0,125 mg, 1,0 mmol) e N-metil-morfolina (0,222 ml, 2,0 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-acético (298 mg, 1,0 mmol) em dimetilformamida seca. A 0°C adicionou-se sob mistura diciclo-hexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol) e agitou-se durante 5 d à TA. A ureia precipitada foi removida por aspiração e o filtrado foi incorporado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Precipitou mais ureia na mistura com o produto (349 mg) e foi separada. O filtrado obtido foi diluído com água (300 ml), misturado com 5M de solução de hidróxido de sódio (8 ml, 40 mmol) e armazenado durante 16 h a 5°C. Neste caso, precipitou mais produto como um sólido incolor (172 mg). Obteve-se mais produto (49 mg) após purificação da fracção contaminada com diciclo-hexil-ureia por cromatografia sobre sílica gel com metanol. O produto foi isolado com um rendimento de 61% (221 mg) na totalidade, com um p.f. de 182-186°C.

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-fenetilacetamida acetamida (Exemplo 32)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-fenetilacetamida acetamida (220 mg, 0,6 mmol) com aquecimento ligeiro em etilmetilcetona e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,113 ml, 0,9 mmol). Após 1,5 h isolou-se um sólido higroscópico incolor com um rendimento de 80% (191 mg).

2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(4-fenilbutil)-acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (273 mg, 2,0 mmol), 2-fenilbutilamina (0,158 mg, 1,0 mmol) e N-metil-morfolina (0,222 ml, 2,0 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-acético (298 mg, 1,0 mmol) em dimetilformamida seca. A 0°C adicionou-se, sob mistura, diciclo-hexilcarbodiimida (417 mg, 2,0 mmol) e agitou-se durante 5 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). O filtrado foi diluído com água (300 ml), misturado com 5M de solução de hidróxido de sódio (8 ml, 40 mmol) e armazenado durante 16 h a 5°C. Neste caso, o produto bruto precipitou como um sólido de cor bege, o qual foi separado por filtração (222 mg). O produto foi tomado em etilmetilcetona (7 ml) e separado de um resíduo insolúvel por filtração. O filtrado foi concentrado a um volume reduzido e o produto limpo foi obtido com um rendimento de 194 mg (49%).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(4-fenilbutil)acetamida (Exemplo 33)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(4-fenilbutil)acetamida (194 mg, 0,49 mmol) em etilmetilcetona e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,093 ml, 0,74 mmol). Após 1,5 h o produto foi removido por aspiração como um sólido higroscópico incolor com um rendimento de 30% (63 mg).

Propionato de (2S)-2-[2(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)metilo

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (546 mg, 4,0 mmol), cloridrato de éster metílico de L-triptofano (509 mg, 2,0 mmol) e N-metilmorfolina (0,666 ml, 6,0 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)acético (596 mg, 2,0 mmol) em dimetilformamida seca. A 0°C adicionou-se sob mistura diciclo-hexilcarbodiimida (834 mg, 4,0 mmol) e agitou-se durante 4 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação

do sólido precipitado (1,1 g) composto por uma mistura de dicitlo-hexil-ureia e do cloridrato da amida. O filtrado foi adicionado a uma mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). O filtrado da mistura foi agitado com diclorometano (3×50 ml) e a fase orgânica foi concentrada a um volume reduzido após secagem. Neste caso, obteve-se um produto bruto oleoso (660 mg), a partir do qual se obteve o produto após purificação por cromatografia sobre sílica gel com EE/metanol (4:1) (188 mg). A mistura de substâncias que precipitou no início do processamento foi tomada em diclorometano e em solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A fase aquosa foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi concentrada a um volume reduzido (517 mg) e separada por cromatografia com EE/metanol (4:1), com o que se isolou mais uma fracção da amida (357 mg). O rendimento total do produto ascendeu a 59% (545 mg).

Cloridrato de propionato de (2S)-2-[2(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)metilo
(Exemplo 34)

Dissolveu-se propionato de (2S)-2-[2(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)metilo (271 mg, 0,587 mmol) em etilmetilcetona e juntou-se clorotrimetilsilano (0,11 ml, 0,88 mmol). Após 1 h a mistura foi misturada com éter (30 ml) e agitou-se durante mais 10 min. O cloridrato foi removido por filtração e obtido como um sólido incolor com um rendimento de 96% (278 mg) e um p.f. de 239-241°C.

Sal de potássio de propionato de (2S)-2-[2(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)metilo
(Exemplo 35)

Dissolveu-se propionato de (2S)-2-[2(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)metilo (249 mg, 0,54 mmol) em etanol e misturou-se com 1,7M de KOH (6,3 ml, 10,8 mmol). Após um tempo de reacção de 16 h à TA, a preparação foi processada por concentração a um volume reduzido, adição de EE e agitação durante 2 h à TA. Neste caso, o sal de potássio precipitou como um sólido incolor e foi isolado com um rendimento de 80% (207 mg) e um p.f. de 184-186°C.

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(1H-indol-3-ilmetil)acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (546 mg, 4,0 mmol), C-(1H-indol-3-il)metilamina (292 mg, 2,0 mmol) e N-metilmorfolina (0,444 ml, 4,0 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-acético (596 mg, 2,0 mmol) em dimetilformamida seca. A 0°C adicionou-se sob mistura diciclo-hexilcarbodiimida (834 mg, 4,0 mmol) e agitou-se durante 7 d à TA. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Neste caso, precipitou uma mistura de ureia e produto (482 mg) e foi separada. O filtrado obtido foi diluído com água (300 ml), misturado com 5M de solução de hidróxido de sódio (4 ml, 20 mmol) e armazenado durante 16 h a 5°C. Neste caso, precipitou um produto bruto como uma substância de cor bege (234 mg) que foi separada por filtração. Após purificação das duas fracções de produto por cromatografia sobre sílica gel com EE/metanol (4:1) e metanol, o produto foi isolado como um sólido de cor bege com um rendimento de 30% (230 mg).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(1H-indol-3-ilmetil)acetamida (Exemplo 36)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(1H-indol-3-ilmetil)acetamida (213 mg, 0,54 mmol) com aquecimento ligeiro em etilmetilcetona e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,103 ml, 0,82 mmol). Após 1,5 h o cloridrato foi obtido como um sólido incolor com um rendimento de 93% (214 mg) e um p.f. de 233-235°C.

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[4-(1H-indol-3-il)-butil]acetamida

Adicionou-se paládio sobre carvão (5%, 10 mg) a uma solução de (±)-2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida (196 mg, 0,456 mmol) em metanol. A mistura de reacção foi hidratada durante 21 h a uma pressão de 2 bar à TA. O catalisador foi separado sobre Celite

e o filtrado foi concentrado a um volume reduzido. Neste caso, o produto foi isolado como um sólido incolor (186 mg). O produto bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel com metanol. Isolou-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida como um produto incolor com um rendimento de 30% (58 mg) e um p.f. de 186°C.

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida (Exemplo 37)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida (58 mg, 0,142 mmol) com aquecimento ligeiro em etilmetilcetona e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,027 ml, 0,213 mmol). Após 1,5 h o cloridrato foi obtido como um sólido incolor com um rendimento de 65% (43 mg) e um p.f. de 165-174°C.

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[3-(1H-indol-3-il)-propil]acetamida

Adicionou-se paládio sobre carvão (5%, 20 mg) a uma solução de 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclo-hexilideno)-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]acetamida (base do Exemplo 16; 305 mg, 0,734 mmol) em metanol abs. (30 ml). A mistura de reacção foi hidratada durante 6 h a uma pressão de 3 bar à TA. O catalisador foi separado sobre Celite e o filtrado foi concentrado a um volume reduzido. Após separação do resíduo (289 mg) por cromatografia sobre sílica gel (20 g) com EE/metanol (2:1), o produto foi isolado como um sólido de cor bege com um rendimento de 29% (95 mg).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]acetamida (Exemplo 38)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]acetamida (68 mg, 0,162 mmol) em etilmetilcetona (5 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,033 ml, 0,245 mmol). Após 3 h o produto foi obtido como um sólido incolor com um rendimento de 65% (54 mg) e um p.f. de 162-170°C.

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[5-(1H-indol-3-il)-pentil]acetamida

Adicionou-se paládio sobre carvão (5%, 15 mg) a uma solução de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[5-(1H-indol-3-il)pentil]acetamida (base do Exemplo 17; 246 mg, 0,55 mmol) em metanol abs. (30 ml). A mistura de reação foi hidratada durante 6 h a uma pressão de 2 bar à TA. O catalisador foi separado sobre Celite e o filtrado foi concentrado a um volume reduzido. Após separação do resíduo (234 mg) por cromatografia sobre sílica gel (30 g) com EE/metanol (1:1), o produto foi isolado como um óleo de cor bege com um rendimento de 46% (112 mg).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[5-(1H-indol-3-il)pentil]acetamida (Exemplo 39)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[3-(1H-indol-3-il)pentil]acetamida (112 mg, 0,25 mmol) em etilmetilcetona (5 ml) e misturou-se com clorotrimetilsilano (0,048 ml, 0,38 mmol). Após 1 h a mistura de reação foi misturada com éter (15 ml). O produto foi obtido como um sólido de cor rosa com um rendimento de 90% (108 mg).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[6-(1H-indol-3-il)-hexil]acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (540 mg, 4,0 mmol), 6-(1H-indol-3-il)hexilamina (432 mg, 2,0 mmol) e N-metilmorfolina (0,444 ml, 4,0 mmol) em argon a uma solução de cloridrato de ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-acético (595 mg, 2,0 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução límpida foi arrefecida num banho de gelo, misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (825 mg, 4,0 mmol) e agitou-se durante 5 d à TA, tempo durante o qual precipitou diciclo-hexil-ureia. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Neste caso, precipitou mais ureia e foi separada. O produto bruto precipitou a partir do filtrado ao fim de 10 min e foi removido por filtração. A fase aquosa foi diluída com água (300 ml), misturada com 5M

de solução de hidróxido de sódio (7 ml, 35 mmol) e armazenada durante 3 d a 5°C. Neste caso, precipitou mais produto como um sólido de cor bege com um rendimento de 9% (82 mg) e um p.f. de 152-156°C. O produto bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (40 g) com EE/metanol (4:1) e (1:1). O produto foi isolado durante este procedimento como um composto de cor bege (534 mg) com um rendimento de 58%.

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[6-(1H-indol-3-il)hexil]acetamida (Exemplo 40)

Dissolveu-se 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[6-(1H-indol-3-il)hexil]acetamida numa mistura de etilmetilcetona (25 ml) e etanol (5 ml) e misturou-se com 5M de ácido clorídrico isopropanólico (0,44 ml, 2,2 mmol). A mistura de reação foi concentrada a um volume reduzido ao fim de 3 h, misturada com éter (15 ml) e novamente concentrada a um volume reduzido. O resíduo foi digerido com éter (30 ml). Após filtração, o produto foi obtido como um sólido de cor bege com um rendimento de 62% (342 mg).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (675 mg, 5,0 mmol), α -metiltriptamina (435 mg, 2,5 mmol) e N-metil-morfolina (0,555 ml, 5,0 mmol) em árgon a uma solução de cloridrato de ácido 4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilacético (744 mg, 2,5 mmol) em dimetilformamida seca (10 ml). A solução límpida foi arrefecida num banho de gelo, misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (1,03 g, 5,0 mmol) e agitou-se durante 5 d à TA, tempo durante o qual precipitou diciclo-hexil-ureia. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Neste caso, precipitou mais ureia e foi separada. A fase aquosa foi diluída com água (300 ml), misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (7 ml, 35 mmol) e armazenada durante 16 h a 5°C. Neste caso, o produto precipitou como uma mistura com diciclo-hexil-ureia como sólido de cor bege com um rendimento de 93% (968 mg).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (Exemplo 41)

Uma mistura de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida com diciclo-hexil-ureia (939 mg) foi misturada com etilmetilcetona (55 ml), aquecida a 40°C e a mistura foi filtrada. Neste caso, a acetamida permaneceu como um sólido corado (327 mg, 0,78 mmol) com um p.f. de 198-200°C. Foi dissolvida em etanol (20 ml) e misturada com 5M de ácido clorídrico propanóico (0,22 ml, 1,11 mmol). A mistura de reacção foi concentrada para 2 ml após 2 h, foi misturada com éter (50 ml) e agitou-se durante 1 h à TA. O produto foi isolado como um sólido incolor com um p.f. de 150-155°C com um rendimento de 33% (338 mg).

2-[4-Dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida

Adicionou-se paládio sobre carvão (5%, 24 mg) a uma solução de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)-ciclo-hexilideno)-N-(3-fenilpropil)acetamida (base do Exemplo 19; 390 mg, 0,99 mmol) em metanol abs. (25 ml). A mistura de reacção foi hidratada durante 17 h a uma pressão de 2 bar à TA. O catalisador foi separado sobre Celite e o filtrado foi concentrado a um volume reduzido. Após separação do resíduo (402 mg) por cromatografia sobre sílica gel (80 g) com EE/metanol (2:1) o diastereoisómero mais não polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida foi isolado como um óleo de cor bege com um rendimento de 24% (78 mg) e o diastereómero mais polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida foi isolado como um sólido oleoso incolor com um rendimento de 76% (297 mg).

Cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida (Exemplos 42 e 43)

O diastereoisómero mais não polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida (78 mg, 0,2 mmol) foi dissolvido em etilmetilcetona (10 ml) e misturado com clorotrimetilsilano (0,038 ml, 0,3 mmol). Após 1,5 h juntou-se éter (15 ml) e a mistura foi agitada durante

30 min. O produto (Exemplo 42) foi obtido como um sólido incolor com p.f. de 109-111°C e um rendimento de 71% (62 mg).

O diastereoisómero mais polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida (295 mg, 0,74 mmol) foi dissolvido numa mistura de etilmetilcetona (10 ml) e etanol (10 ml), misturado com 5M de ácido clorídrico propanólico (0,22 ml, 1,1 mmol) e agitou-se durante 1,5 h à TA. Após a adição de éter (50 ml), a agitação foi realizada durante 2 h e o cloridrato precipitado foi separado. O produto foi obtido com um rendimento de 67% (213 mg) (Exemplo 43).

2-[4-Dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida

Adicionou-se paládio sobre carvão (5%, 40 mg) a uma solução de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)-ciclo-hexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (base para o Exemplo 20; 442 mg, 1,05 mmol) em metanol abs. (80 ml). A mistura de reacção foi hidratada durante 17 h a uma pressão de 2 bar à TA. O catalisador foi separado sobre Celite e o filtrado foi concentrado a um volume reduzido. Após separação do resíduo sobre sílica gel (80 g) por cromatografia com EE/metanol (2:1) o diastereoisómero mais não polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2(1H-indol-3-il)etil]acetamida foi isolado como uma mistura com um segundo produto não identificável como um óleo incolor (90 mg) e o diastereómero mais polar puro de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida foi isolado como um sólido incolor com um rendimento de 50% (224 mg) e um p.f. de 210-213°C.

Cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (Exemplo 44)

O diastereoisómero mais polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (224 mg, 0,74 mmol) foi dissolvido numa mistura de etilmetilcetona (15 ml) e etanol (15 ml), misturado com 5M de ácido clorídrico isopropanólico (0,16 ml, 0,795 mmol) e agitou-se durante 2,5 h à TA. O produto foi removido por aspiração e obtido com um rendimento de 75% (181 mg) e um p.f. de 252-255°C.

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

Adicionou-se paládio sobre carvão (5%, 40 mg) a uma solução de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)-ciclo-hexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (370 mg, 0,97 mmol) em metanol abs. (40 ml). A mistura de reacção foi hidratada durante 23 h a uma pressão de 3 bar à TA. O catalisador foi separado sobre Celite e o filtrado foi concentrado a um volume reduzido. Após separação do resíduo (339 mg) por cromatografia sobre sílica gel (50 g) com EE/metanol (2:1) o diastereoisómero mais não polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida foi isolado como um óleo incolor com um rendimento de 11% (45 mg) e o diastereómero mais polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida foi isolado como um sólido incolor com um rendimento de 57% (240 mg) e p.f. de 220-222°C.

Cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (Exemplos 45 e 46)

O diastereoisómero mais não polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etil]acetamida (44 mg, 0,1 mmol) foi dissolvido em etilmetilcetona (5 ml) e misturado com clorotrimetilsilano (0,019 ml, 0,15 mmol). Após 1,5 h adicionou-se éter (5 ml) e a mistura foi agitada durante 30 min. O produto foi obtido como um composto oleoso incolor com um rendimento de 38% (18 mg) (Exemplo 45).

O diastereoisómero mais polar de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (223 mg, 0,5 mmol) foi dissolvido em etanol (20 ml), misturado com 5M de ácido clorídrico isopropanólico (0,154 ml, 0,75 mmol) e agitou-se durante 1 h à TA. A mistura de reacção foi concentrada a um volume reduzido e agitou-se durante 16 h com éter (10 ml). O cloridrato incolor precipitado foi separado e obtido com um rendimento de 88% (207 mg) e um p.f. de 188-191°C (Exemplo 46).

2-(4-Dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (546 mg, 4,0 mmol), triptamina (320 mg, 2,0 mmol) e N-metilmorfolina (0,444 ml, 4,0 mmol) em árgon a uma solução do diastereoisómero mais não polar de ácido (4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexil)acético (598 mg, 2,0 mmol) em dimetilformamida abs. (20 ml). A solução foi arrefecida num banho de gelo, misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (825 mg, 4,0 mmol) e agitada durante 6 d à TA, tempo durante o qual a diciclo-hexil-ureia precipitou. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Durante este tempo precipitou mais ureia e foi separada. A fase aquosa foi diluída com água (300 ml), misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (7 ml, 35 mmol) e armazenada durante 16 h a 5°C. Neste caso, o produto bruto precipitou como um composto oleoso de cor bege (303 mg, 37%). Após purificação por cromatografia sobre sílica gel (45 g) com EE/metanol (2:1) o produto foi obtido como um óleo de cor bege com um rendimento de 17% (141 mg).

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (432 mg, 3,2 mmol), triptamina (256 mg, 1,6 mmol) e N-metilmorfolina (0,352 ml, 3,2 mmol) em árgon a uma solução do diastereoisómero mais polar de ácido (4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexil)acético (476 mg, 1,6 mmol) em dimetilformamida abs. (20 ml). A solução foi arrefecida num banho de gelo, misturada com diciclo-hexilcarbodiimida (660 mg, 3,2 mmol) e agitada durante 13 d à TA, tempo durante o qual a diciclo-hexil-ureia precipitou. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Durante este procedimento precipitou mais ureia e foi separada. A fase aquosa foi diluída com água (300 ml), misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (7 ml, 35 mmol) e armazenada durante 16 h a 5°C. Neste caso o produto bruto precipitou como um composto oleoso de cor bege (319 mg, 49%). Após purificação por

cromatografia sobre sílica gel (45 g) com metanol e metanol/amoníaco aquoso a 30% (100:1) o produto foi obtido como um óleo de cor bege com um rendimento de 12% (80 mg).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]acetamida (Exemplos 47 e 48)

O diastereoisómero mais não polar de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (141 mg, 0,348 mmol) foi dissolvido em etilmetilcetona (6 ml) e misturado com clorotrimetilsilano (0,126 ml, 1,0 mmol). Após um tempo de reacção de 1 h o cloridrato foi obtido como um sólido de cor bege com um rendimento de 84% (130 mg) com um p.f. de 150-153°C (Exemplo 47).

O diastereoisómero mais polar de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (80 mg, 0,20 mmol) foi dissolvido em etilmetilcetona (5 ml) e misturado com trimetilclorossilano (0,038 ml, 0,3 mmol) e agitado durante 1,5 h à TA. O cloridrato precipitado foi obtido com um rendimento de 95% (84 mg) (Exemplo 48).

2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexil)-N-(3-fenil-propil)acetamida

Adicionaram-se 1-hidroxibenzotriazole (689 mg, 5,1 mmol), 3-fenilpropilamina (345 mg, 2,55 mmol) e N-metil-morfolina (0,560 ml, 5,1 mmol) em árgon a uma solução do diastereoisómero mais não polar de ácido (4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexil)acético (760 mg, 2,55 mmol) em dimetilformamida abs. (30 ml). A solução foi arrefecida num banho de gelo, misturada com dicitclo-hexilcarbodiimida (1.05 g, 5,1 mmol) e agitada durante 5 d à TA, tempo durante o qual a dicitclo-hexil-ureia precipitou. O processamento da preparação foi conduzido por separação da ureia precipitada e incorporação do filtrado numa mistura de solução saturada de NaCl (40 ml) e de solução saturada de NaHCO₃ (10 ml). Durante este procedimento precipitou mais ureia e foi separada. A fase aquosa foi diluída com água (300 ml), misturada com 5M de solução de hidróxido de sódio (7 ml, 35 mmol) e armazenada durante 16 h a 5°C. Neste caso o produto bruto precipitou como um composto oleoso de cor bege (890 mg, 92%). Após

purificação por cromatografia sobre sílica gel (50 g) com EE/metanol (10:1), o diastereoisómero mais não polar de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida foi obtido como um óleo incolor com um rendimento de 42% (403 mg).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida (Exemplo 49)

O diastereoisómero mais não polar de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida (400 mg, 1,05 mmol) foi dissolvido em etilmetilcetona (10 ml) e misturado com clorotrimetilsilano (0,2 ml, 1,58 mmol). Após um tempo de reacção de 2 h o cloridrato foi obtido como um sólido de cor bege com um rendimento de 94% (411 mg) com um p.f. de 218-220°C.

2-[4-Dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida

Adicionou-se paládio sobre carvão (5%, 120 mg) a uma solução de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclo-hexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (Base para o exemplo 25; 660 mg, 1,55 mmol) em metanol abs. (100 ml). A mistura de reacção foi hidratada durante 20 h a uma pressão de 3 bar a 40°C. O catalisador foi separado sobre Celite e o filtrado foi concentrado a um volume reduzido. Após separação do resíduo por cromatografia sobre sílica gel (45 g) com EE/metanol (5:1) e metanol, o diastereoisómero mais não polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida foi isolado com um rendimento de 13% (86 mg) e o diastereómero mais polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-acetamida foi isolado com um rendimento de 59% (391 mg). Ambas amidas eram óleos incolores e diastereoisómeros puros.

Cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (Exemplos 50 e 51)

O diastereoisómero mais não polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-acetamida (86 mg, 0,204 mmol) foi dissolvido em etilmetil-

cetona (5 ml) e misturado com clorotrimetilsilano (0,038 ml, 0,3 mmol). Após 1 h a mistura de reacção foi misturada com éter (30 ml) e a mistura foi agitada durante 30 min. à TA. O cloridrato foi isolado como um sólido incolor com um rendimento de 94% (87 mg) com p.f. de 135-140°C (Exemplo 50).

Adicionou-se clorotrimetilsilano (0,164 ml, 1,3 mmol) a uma solução do diastereoisómero mais polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida (372 mg, 0,776 mmol) em etilmetilcetona (30 ml) e a mistura foi agitada durante 1,5 h à TA. A mistura de reacção foi concentrada para 10 ml, misturada com éter (60 ml) e agitada durante 20 min à TA. O cloridrato foi obtido como um sólido incolor com um rendimento de 87% (348 mg) (Exemplo 51).

2-[4-Dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida

Adicionou-se paládio sobre carvão (5%, 40 mg) a uma solução de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclo-hexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (417 mg, 0,96 mmol) em metanol abs. (40 ml). A mistura de reacção foi hidratada durante 15 h a uma pressão de 3 bar à TA. O catalisador foi separado sobre Celite e o filtrado foi concentrado a um volume reduzido. Após separação do resíduo por cromatografia sobre sílica gel G [50 g; EE/MeOH (10:1) - (5:1)], o diastereoisómero mais não polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida foi isolado com um rendimento de 4% (15 mg) e o diastereómero mais polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida foi isolado com um rendimento de 41% (170,2 mg). Ambos produtos eram óleos incolores e diastereoisómeros puros.

Cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (Exemplo 52)

O diastereoisómero mais polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida (139 mg, 0,32 mmol) foi dissolvido com aquecimento ligeiro em etanol (10 ml), misturado com 5M de ácido

clorídrico isopropanólico (0,096 ml, 0,48 mmol) e agitado durante 2 h à TA. A solução límpida foi concentrada para aprox. 1 ml e agitada durante 20 h com éter (10 ml). O sólido assim formado foi aspirado. O diastereoisómero mais polar de cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida foi assim obtido como um sólido de cor rosa com um rendimento de 93,5 mg (62%).

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

Adicionou-se paládio sobre carvão (5%, 22 mg) a uma solução de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida (440 mg, 1,1 mmol) em metanol abs. (40 ml). A mistura de reacção foi hidratada durante 16 h a uma pressão de 3 bar à TA. O catalisador foi separado sobre Celite e o filtrado foi concentrado a um volume reduzido. Após separação do resíduo por cromatografia sobre sílica gel G [(80 g); EE/MeOH (2:1)], o diastereoisómero mais não polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclo-hexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida foi isolado como um óleo incolor com um rendimento de 15% (64,3 mg) e o diastereómero mais polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida foi isolado como um sólido incolor com um rendimento de 72% (314 mg) e um p.f. de 119-122°C.

Cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida (Exemplos 53 e 54)

O diastereoisómero mais não polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida (64,3 mg, 0,16 mmol) foi dissolvido em etilmetilcetona (10 ml) e misturado com clorotrimetilsilano (0,03 ml, 0,24 mmol). Após 2 h a mistura de reacção foi misturada com éter (10 ml) e a mistura foi agitada durante 30 min. à TA. O cloridrato foi isolado como um sólido higroscópico incolor com um rendimento de 78% (54 mg) (Exemplo 53).

Adicionou-se clorotrimetilsilano (0,132 ml, 1,04 mmol) a uma solução do diastereoisómero mais polar de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)ciclo-hexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida (274 mg, 0,69 mmol) em etilmetilcetona (20 ml) e a

mistura foi agitada durante 1 h à TA. A mistura de reacção foi misturada com éter (20 ml) e agitada durante 1 h à TA. O cloridrato foi obtido como um sólido incolor com um rendimento de 82% (245,5 mg) e p.f. de 205-207°C (Exemplo 54).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-fenilacetamida

Adicionou-se n-butil-lítio (solução 1,6 M em hexano; 7,1 ml; 11,4 mmol), gota a gota, a uma solução de anilina (0,53 g; 5,7 mmol) em 10 ml de THF a 0°C. A mistura foi levada à TA e agitada durante 1 h. Adicionou-se uma solução de acetato de (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)etilo (1,5 g, 5,2 mmol) em 15 ml de THF, gota a gota, a -78°C. A solução foi agitada durante mais 1 h e em seguida deixada alcançar a TA. A preparação foi hidrolisada com solução de cloreto de amónio e extraída com DCM. Após concentração a um volume reduzido, o produto bruto foi submetido a cromatografia sobre sílica gel (eluente: éter). Obtiveram-se 308 mg (18%) do diastereoisómero mais não polar e 620 mg (36%) do mais polar.

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-fenil-acetamida (Exemplos 55 e 56)

Uma solução do diastereoisómero mais não polar de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-fenilacetamida (300 mg, 0,9 mmol) em etilmetilcetona (2 ml) foi misturado com clorotrimetilsilano (0,124 ml) e água (9 µl). Após 18 h o cloridrato foi isolado como um sólido incolor com um rendimento de 64% (210 mg) (Exemplo 55).

O procedimento com o diastereoisómero mais polar (600 mg, 1,8 mmol) foi conduzido de forma análoga. Uma vez que não foi obtido nenhum precipitado, o produto foi oleado em hexano. Obtiveram-se 670 mg (1,797 mmol; 99%) do produto (Exemplo 56).

2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclo-hexil)-N-(4-fluorofenil)-acetamida

Adicionou-se n-butil-lítio (solução 1,6 M em hexano; 11,9 ml; 19 mmol), gota a gota, a uma solução de 4-fluoro-anilina (1,06 g; 9,5 mmol) em 10 ml de THF a 0°C. A mistura

foi levada à TA e agitada durante 1 h. Adicionou-se, gota a gota, uma solução de acetato de (4-dimetilamino-4-fenil-ciclo-hexil)etilo (2,5 g, 8,6 mmol) em 15 ml de THF a -78°C . A solução foi agitada durante mais 1 h e em seguida deixada alcançar a TA. A preparação foi hidrolisada com solução de cloreto de amónio e extraída com DCM. Após concentração a um volume reduzido, o produto bruto foi tomado em éter. Depositou-se um sólido durante este procedimento (diastereoisómero mais não polar; 1,37 g; 45%); o sobrenadante foi submetido a cromatografia sobre sílica gel (eluente: éter). Obtiveram-se 315 mg (10%) do diastereoisómero mais polar.

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclo-hexil)-N-(4-fluorofenil)acetamida (Exemplos 57 e 58)

Uma solução do diastereoisómero mais não polar de 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclo-hexil)-N-(4-fluorofenil)acetamida (300 mg, 0,8 mmol) em etilmetilcetona (2 ml) e um pouco de metanol foram misturados com clorotrimetilsilano (0,118 ml) e água (8 μl). Após concentração a um volume reduzido o cloridrato foi isolado com um rendimento de 397 mg (quantitativo) (Exemplo 57).

Uma solução do diastereoisómero mais polar de 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclo-hexil)-N-(4-fluorofenil)acetamida (310 mg, 0,9 mmol) em etilmetilcetona (2 ml) foi misturada com clorotrimetilsilano (0,122 ml) e água (9 μl). Após 18 h o cloridrato foi isolado com um rendimento de 64% (220 mg; 0,6 mmol) (Exemplo 58).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-p-tolilacetamida

Adicionou-se n-butil-lítio (solução 1,6 M em hexano; 11,9 ml; 19 mmol), gota a gota, a uma solução de p-tolilamina (1,02 g; 9,5 mmol) em 10 ml de THF a 0°C . A mistura foi levada à TA e agitada durante 1 h. Adicionou-se, gota a gota, uma solução de acetato de (4-dimetilamino-4-fenil-ciclo-hexil)etilo (2,5 g, 8,6 mmol) em 15 ml de THF a -78°C . A solução foi agitada durante mais 1 h e em seguida deixada alcançar a TA. A preparação foi hidrolisada com solução de cloreto de amónio e extraída com DCM. Após concentração a um volume reduzido, o produto bruto foi tomado em éter.

Depositou-se um sólido durante este procedimento (diastereoisómero mais não polar; 1,518 g; 50%); o sobrenadante foi submetido a cromatografia sobre sílica gel (eluente: éter, depois éter/metanol 4:1). Obtiveram-se 142 mg (4,7%) do diastereoisómero mais não polar e 1,20 g (40% do diastereoisómero mais polar).

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-p-tolilacetamida (Exemplos 59 e 60)

Uma solução do diastereoisómero mais não polar de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-p-tolilacetamida (142 mg, 0,4 mmol) em etilmetilcetona (1 ml) foi misturada com clorotrimetilsilano (0,056 ml) e água (4 µl). Após um curto espaço de tempo precipitou um sólido incolor e foi isolado com um rendimento de 100 mg (63%) (Exemplo 59).

Uma solução do diastereoisómero mais polar de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-p-tolilacetamida (1,2 g, 3,4 mmol) em etilmetilcetona (10 ml) foi misturada com clorotrimetilsilano (0,477 ml) e água (34 µl). O cloridrato foi oleado com hexano e isolado com um rendimento de 78% (1,04 g; 2,7 mmol) (Exemplo 60).

2-(4-Dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(4-metoxifenil)-acetamida

Adicionou-se n-butil-lítio (solução 1,6 M em hexano; 4,3 ml; 7,0 mmol), gota a gota, a uma solução de 4-metoxifenilamina (430 mg; 3,5 mmol) em 5 ml de THF a 0°C. A mistura foi levada à TA e agitada durante 1 h. Adicionou-se uma solução de acetato de (4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-etilo (0,92 g, 3,2 mmol) em 5 ml de THF, gota a gota, a -78°C. A mistura foi agitada durante mais 1 h e em seguida deixada alcançar a TA. A preparação foi hidrolisada com solução de cloreto de amónio e extraída com DCM. Após concentração a um volume reduzido, a mistura foi submetida a cromatografia (eluente: éter, em seguida éter/metanol 4:1). Obtiveram-se 255 mg (22%) de diastereoisómero mais não polar.

Cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(4-metoxifenil)acetamida (Exemplo 61)

Uma solução do diastereoisómero mais não polar de 2-(4-dimetilamino-4-fenil-ciclo-hexil)-N-(4-metoxifenil)acetamida (255 mg, 0,7 mmol) em etilmetilcetona (2 ml) foi misturada com clorotrimetilsilano (0,097 ml) e água (7 µl). O cloridrato foi oleado em hexano e isolado com um rendimento quantitativo.

Estudos sobre a eficácia dos compostos de acordo com a invenção

Medição da ligação a ORL 1

Os derivados de ciclo-hexano de fórmula geral I foram examinados com membranas de células recombinantes CHO-ORL 1 num ensaio de ligação a receptor com ³H-nociceptina/orfanina FQ. Este sistema de ensaio foi conduzido de acordo com o processo delineado por Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, pp. 816-824). A concentração de ³H-nociceptina/orfanina FQ ascendia a 0,5 nM nestes ensaios. Os ensaios de ligação foram conduzidos em cada caso sobre 20 µg de proteína de membrana por 200 µl de preparação em 50 mM de Hepes, pH 7,4, 10 nM de MgCl₂ e 1 mM de EDTA. A ligação ao receptor ORL 1 foi determinada utilizando 1 mg de pérolas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), em cada caso por incubação da preparação durante uma hora à TA e em seguida por realização das medições no contador de cintilação Trilux (Wallac, Finlândia). A afinidade é indicada como valor K_i nanomolar ou em % de inibição a c=1 µM na Tabela 1.

Medição da ligação a µ

A afinidade para o receptor de opiato µ humano foi determinada numa preparação homogénea em placas de microtitulação. Para este fim, diluições em série do derivado de ácido ciclo-hexilacético substituído respectivo a ser ensaiado foram incubadas durante 90 minutos à temperatura ambiente com uma preparação de receptor de membrana (15-40 µg de proteína por 250 µl de preparação de incubação) de células CHO-K1, as quais expressam o receptor de opiato µ humano

(preparação de receptor de membrana RB-HOM de NEN, Zaventem, Bélgica), na presença de 1 nmol/l do ligando radioactivo [³H'-naloxona (NET719, NEN, Zaventem, Bélgica) e de 1 mg de pérolas WGA-SPA (pérolas de aglutinina de gérmen de trigo SPA de Amersham/Pharmacia, Freiburg, Alemanha) num volume total de 250 µl. Utilizaram-se 50 mmol/l de tris-HCl suplementado por 0,05% em peso de azida de sódio e 0,06% em peso de albumina de soro bovino como tampão de incubação. Adicionaram-se ainda 25 µmol/l de naloxona para determinar a ligação não específica. Após o término do período de incubação de noventa minutos, as placas de microtitulação foram centrifugadas durante 20 minutos a 1000 g e a radioactividade foi medida num contador β (Microbeta-Trilux, PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemanha). A percentagem de deslocamento do ligando radioactivo da sua ligação ao receptor de opiato µ humano foi determinada com uma concentração das substâncias de ensaio de 1 µmol/l e foi especificada como percentagem de inibição (% de inibição) da ligação específica. Nalguns casos, trabalhando a partir da percentagem de deslocamento por diferentes concentrações dos compostos de fórmula geral I de acordo com a invenção, foram calculadas concentrações de inibição IC₅₀ que asseguram um deslocamento de 50 por cento do ligando radioactivo. Os valores de Ki para as substâncias de ensaio foram obtidos por conversão utilizando a equação de Cheng-Prusoff.

Medição da reabsorção de serotonina

Para conseguir realizar esta medição em estudos in vitro, são retirados sinaptosomas frescos de regiões de cérebros de ratos. A utilização da denominada fracção "P₂" ocorre em cada caso que é preparado de acordo com as orientações de Gray e Whittaker (E.G. Gray e V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88). Para a absorção de 5HT estas partículas vesiculares são retiradas da região medula + pons dos cérebros de ratos macho.

Uma descrição detalhada do processo pode ser encontrada na literatura especializada (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand e B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029-1036).

Medição da reabsorção de noradrenalina

Para conseguir realizar esta medição em estudos *vitro*, são retirados sinaptosomas frescos de regiões de cérebros de ratos. A utilização da denominada fracção "P₂" ocorre em cada caso que é preparado de acordo com as orientações de Gray e Whittaker (E.G. Gray e V.P. Whittaker (1962) *J. Anat.* 76, 79-88). Para a absorção de NA estas partículas vesiculares são retiradas da região do hipotálamo dos cérebros de ratos macho.

Uma descrição detalhada do processo pode ser encontrada na literatura especializada (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand e B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029-1036).

Estudo de Analgesia no Ensaio de Flexão ("writhing") em Ratinhos

Os ratinhos foram colocados individualmente numa gaiola de ensaio e a base da cauda submetida a um feixe quente focalizado a partir de uma lâmpada (tipo flexão brusca da cauda 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). A intensidade da lâmpada foi ajustada de forma a que o tempo desde a ligação da lâmpada até à súbita flexão da cauda para longe do feixe de luz (latência da dor) fosse de 3 a 5 segundos em ratinhos não tratados. Antes da aplicação das soluções que contêm o composto de acordo com a invenção ou das soluções de comparação respectivas, os ratinhos foram ensaiados previamente duas vezes no espaço de cinco minutos e o valor médio destas medições foi calculado como média pré-ensaio.

As soluções do composto com a fórmula geral I de acordo com a invenção assim como as soluções de comparação foram então aplicadas por via intravenosa. A medição da dor foi realizada 10, 20, 40 e 60 min após a aplicação intravenosa em cada caso. O efeito analgésico foi determinado como o aumento da latência da dor (% do efeito antinociceptivo máximo possível) de acordo com a fórmula seguinte:

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

Neste caso, o tempo T_0 é o tempo de latência antes da aplicação e o tempo T_1 é o tempo de latência após a aplicação da combinação de substâncias activas e o tempo T_2 é o tempo máximo de exposição (12 segundos).

Os resultados que se seguem foram determinados como exemplo:

Exemplo Número	ORL1 % 1 μ M	ORL 1 Ki	OR η Nal % 1 μ M	OR μ Nal Ki
1	98,00	0,0016	100,5	0,0005
2	97,00	0,0046	100,5	0,0012
3	94,00	0,0032	101,00	0,0014
4	98,5	0,0025	97,5	0,0014
6	90,00	0,0130	101,00	0,0031
7	84,00	0,0500	100,00	0,0082
8	85,00	0,0210	103,00	0,0011
9	93,00	0,0110	96,00	0,0014
10	37,00	-	91,5	0,021
11	88,00	0,0360	99,00	0,0043
12	93,00	0,0170	105,00	0,0057
13	84,00	0,0530	104,00	0,0028
14	85	0,0270	96,5	0,0089
15	92	0,0057	101	0,0052
16	88	0,0360	98	0,0041
17	94	0,0170	100	0,008
18	90	0,0490	102	0,037
19	49	-	93	0,0075
20	81	0,0780	81	0,0052
21	88	0,0430	92	0,0013
22	83	0,0800	107	0,0021
23	92	0,0280	106	0,0027
24	46	-	83	0,0091
25	98	0,0029	97	0,0016
26	98	0,0023	90	0,0007
27	98	0,0026	96	0,0016
28	96	0,0110	102	0,0012
29	63,00	-	91,5	0,0059
30	98,00	0,001	91,5	0,0003
31	97,00	0,0026	96	0,0024
32	91,00	0,018	97	0,0026
33	95,00	0,0079	101	0,0009
34	94	0,0021	97	0,0028
35	72,00	0,059	95	0,017
36	66,00	-	93,5	0,0086
37	99,00	0,004	99	0,0013
38	88,00	0,021	97	0,0057
39	98,00	0,0033	104	0,0018
40	91,00	0,028	104	0,0098
41	98,00	0,0024	103	0,0009
42	56,00	-	107	0,0052

43	71,00	0,012	98	0,021
44	89,00	0,039	106	0,0012
45	65,00	-	114	0,0076
46	84,00	0,093	66	0,0009
50	97,00	0,0058	102	0,002
51	98,00	0,0015	96	0,011
52	99,00	0,0024	99	0,0013
53	97,00	0,0067	106	0,0014
54	99,00	0,0021	107	0,0017

Exemplo Número	% de absorção de 5HT (10)	% de absorção de NA (10)
1	96	102
2	90	78,5
3	94	72
4	92	101
6	101	102
7	89	64
8	97	93
9	93	94
10	92,5	84,5
11	92	90
12	90	85
13	95	98
14	95	79,5
15	93	96
16	91	95
17	91	94
18	91	91
19	88	101
20	92	101
21	84	99
22	84	95
23	89	92
24	82	87
25	91	96
26	95	81
27	96	88
28	96	94
29	90	52,5
30	85	78,5
31	83	95
32	76	44
33	81	86
34	77	57
36	94,5	50,5
37	99	83
38	92	92
39	96	89
40	93	84
41	83	55
42	90	97
43	76	100
44	92	69

45	87	90
46	87	62
47	46	63
48	85	74
49	32	94
50	86	94
51	72	67
52	96	57
53	94	96
54	92	90

Exemplo Número	TFMiv % [1 mg/kg]
2	62
4	69
8	93
9	74
10	100 (10 mg/kg)
11	81
13	99
25	42
30	90 (10 mg/kg)
32	93 (10 mg/kg)
34	89 (10 mg/kg)

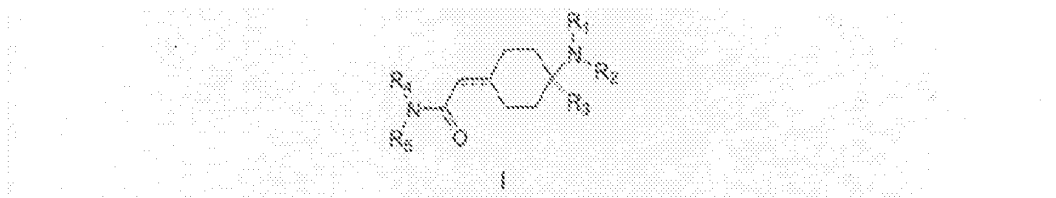
Solução parentérica de um derivado de ácido ciclo-hexil-acético substituído de acordo com a invenção

Dissolvem-se 38 g de um derivado de ácido ciclo-hexilacético substituído de acordo com a invenção, aqui Exemplo 1, em 1 l de água para fins de injeção à temperatura ambiente e em seguida ajusta-se a condições isotónicas por adição de glucose anidra para fins de injeção.

Lisboa, 2010-11-19

REIVINDICAÇÕES

1. Derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de fórmula geral I



em que

—————
 ----- representa uma ligação C-C simples ou dupla,

R^1 e R^2 , independentemente entre si, representam H; CHO; alquilo C_{1-5} , respectivamente saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; cicloalquilo C_{3-8} , respectivamente saturado ou insaturado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; ou arilo, cicloalquilo C_{3-8} ou heteroarilo ligado via alquilo C_{1-3} , respectivamente mono- ou polissubstituído ou não substituído;

ou os resíduos R^1 e R^2 em conjunto representam $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ ou $(CH_2)_{3-6}$,

em que R^{10} representa H; alquilo C_{1-5} , respectivamente saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; cicloalquilo C_{3-8} , respectivamente saturado ou insaturado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; arilo ou heteroarilo, respectivamente mono- ou polissubstituído ou não substituído; ou arilo, cicloalquilo C_{3-8} ou heteroarilo ligados via alquilo C_{1-3} , respectivamente mono- ou polissubstituído ou não substituído;

R^3 representa alquilo C_{1-5} , respectivamente saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; cicloalquilo C_{3-8} , respectivamente saturado ou insaturado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; arilo, heteroarilo ou cicloalquilo C_{3-8} ligado via um grupo alquilo C_{1-3} ,

respectivamente não substituído ou mono- ou polissubstituído; naftilo, antraceno, tiofeno, benzotiofeno, furilo, benzofurano, benzodioxolano, indolilo, indano, benzodioxano, pirrolilo, piridilo, pirimidilo ou pirazinilo, respectivamente não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofeno, 3-metiltiofeno, 4-metiltiofeno, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 4-cloro-3-trifluorometilo ou 4-bromo-2-metilfenilo;

R^4 representa $-(CR^6R^7)_nR^8$,

em que n representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

R^6 representa H ou alquilo C_{1-5} , ramificado ou não ramificado, saturado ou insaturado, não substituído ou mono- ou polissubstituído,

R^7 representa H, alquilo C_{1-5} , ramificado ou não ramificado, saturado ou insaturado, não substituído ou mono- ou polissubstituído, ou $COOR^9$,

ou R^6 e R^7 formam um anel $(CH_2)_kCHR^8(CH_2)_m$ em que $k = 1, 2, 3$ e $m = 1, 2$,

R^8 representa cicloalquilo C_{3-8} , arilo ou heteroarilo, respectivamente não substituído ou mono- ou polissubstituído,

R^9 representa H ou alquilo C_{1-5} , ramificado ou não ramificado, saturado ou insaturado, não substituído ou mono- ou polissubstituído,

R^5 representa H ou $-(CH_2)_lR^8$,
em que l representa 1, 2 ou 3,

ou em conjunto com R^4 representa $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,
 $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$ ou $(CH_2)_{3-6}$,

em que R^{11} representa H, alquilo C_{1-5} , respectivamente saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; cicloalquilo C_{3-8} , respectivamente saturado ou insaturado, mono- ou polissubstituído ou não substituído; arilo ou heteroarilo, respectivamente mono- ou polissubstituído ou não substituído; ou arilo, cicloalquilo C_{3-8} ou heteroarilo ligado via alquilo C_{1-3} , respectivamente mono- ou polissubstituído ou não substituído;

na forma do racemato; enantiómeros, diastereómeros, misturas de enantiómeros ou diastereómeros ou um enantiómero ou diastereómero simples; de bases e/ou ácidos de ácidos ou catiões fisiologicamente compatíveis.

2. Derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por R^1 e R^2 , independentemente entre si representarem H; alquilo C_{1-5} , saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído;

ou os resíduos R^1 e R^2 em conjunto formarem um anel e representarem $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ ou $(CH_2)_{3-6}$,

em que R^{10} representa H; alquilo C_{1-5} , saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado, mono- ou polissubstituído ou não substituído.

3. Derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por R^1 e R^2 , independentemente entre si representarem CH_3 ou H, em que R^1 e R^2 não representam simultaneamente H.

4. Derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizados por R^3 representar ciclopentilo, ciclo-hexilo, naftilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo ou piridilo, respectivamente não substituídos ou mono- ou polissubstituídos; cicloalquilo C_{5-6} , fenilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo ou pirazinilo, respectivamente não substituídos ou mono- ou polissubstituídos, ligados via um grupo alquilo C_{1-2} saturado, não ramificado; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 4-cloro-3-trifluorometilo ou 4-bromo-2-metilfenilo;

em particular

R^3 representa naftilo, tiofenilo ou piridilo, respectivamente não substituído ou mono- ou polissubstituído;

cicloalquilo C₅₋₆, fenilo, naftilo, tiofenilo, piridilo, respectivamente não substituídos ou mono- ou polissubstituídos, ligados via um grupo alquilo C₁₋₂ saturado, não ramificado; fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 4-metiltiofenilo ou 4-cloro-3-trifluorometilo.

5. Derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de acordo com uma das reivindicações 1-3, caracterizados por R³ representar piridilo, fenilo, 3-fluorofenilo ou 4-fluorofenilo.

6. Derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de acordo com uma das reivindicações 1-5, caracterizados por R⁶ representar H, R⁷ representar H, CH₃ ou COOR⁹ ou R⁶ e R⁷ formarem um anel (CH₂)_kCHR⁸(CH₂)_m, em que k = 1, 2 ou 3 e m = 1 ou 2.

7. Derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de acordo com uma das reivindicações 1-6, caracterizados por R⁵ representar H.

8. Derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de acordo com uma das reivindicações 1-7, caracterizados por R⁸ representar ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzo-dioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo ou

pirimidilo, fluoroenilo, fluoroantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo ou benzo[1,3,5]tiazolilo ou 1,2-di-hidro-acenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo ou quinazolinilo, respectivamente não substituídos ou mono- ou polissubstituídos,

em particular

R⁸ representa ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo ou pirimidilo, respectivamente não substituídos ou mono- ou polissubstituídos.

9. Derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de acordo com uma das reivindicações 1-7, caracterizados por R⁸ representar fenilo ou indolilo, respectivamente mono- ou polissubstituídos.

10. Derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de acordo com uma das reivindicações 1-9, de entre o grupo

- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida;
- cloridrato de propionato de 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)metilo;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- cloridrato de N-benzil-2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acetamida;
- cloridrato de propionato de 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)metilo;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-fenetilacetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(4-fluorobenzil)acetamida;

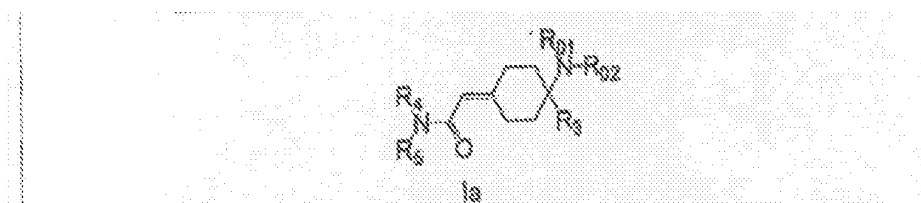
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(2-trifluorometilbenzil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(4-fluorofenil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(4-fenilbutil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-(1H-indol-3-ilmetil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[5-(1H-indol-3-il)pentil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexilideno)-N-[6-(1H-indol-3-il)hexil]acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)-ciclohexilideno]-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)-ciclohexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)-ciclohexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexilideno)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclohexilideno)-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclohexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclohexilideno]-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclohexilideno]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(2-trifluorometilbenzil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-fenetilacetamida;

- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(4-fenilbutil)acetamida;
- cloridrato de propionato de 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)metilo;
- 2-[2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)propionato de potássio
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(1H-indol-3-ilmetil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[4-(1H-indol-3-il)butil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[5-(1H-indol-3-il)pentil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)-ciclo-hexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-[6-(1H-indol-3-il)hexil]acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)-ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(4-fluorofenil)-ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexil)-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilciclo-hexil)-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)etil]acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclo-hexil]-N-(3-fenilpropil)acetamida;
- cloridrato de 2-[4-dimetilamino-4-(3-fluorofenil)-ciclo-hexil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-fenilacetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(4-fluorofenil)acetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-p-tolilacetamida;
- cloridrato de 2-(4-dimetilamino-4-fenilciclo-hexil)-N-(4-metoxifenil)acetamida;

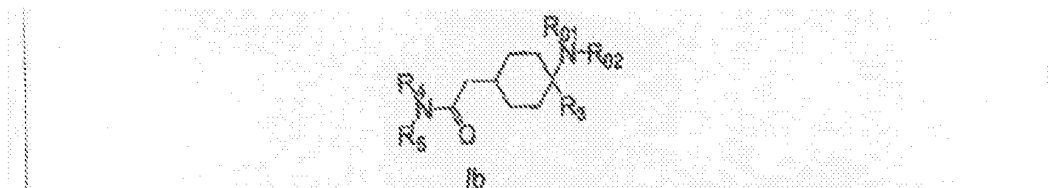
na forma do racemato; enantiómeros, diastereómeros, misturas de enantiómeros ou diastereómeros ou um enantiómero ou diastereómero simples; de bases e/ou ácidos de ácidos ou catiões fisiologicamente aceitáveis.

11. Processo para a produção de derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de acordo com uma das reivindicações 1-10, caracterizado por

(i) os fosfonoacetatos serem convertidos na presença de uma base forte, de preferência terc-butilato de potássio, hidreto de sódio ou butil-lítio, com derivados de aminociclo-hexanona e, após hidrólise do éster utilizando reagentes de desidratação, de preferência uma carbodiimida, os produtos serem convertidos com aminas de fórmula R_4R_5NH nos compostos correspondentes de acordo com a invenção com a fórmula Ia,

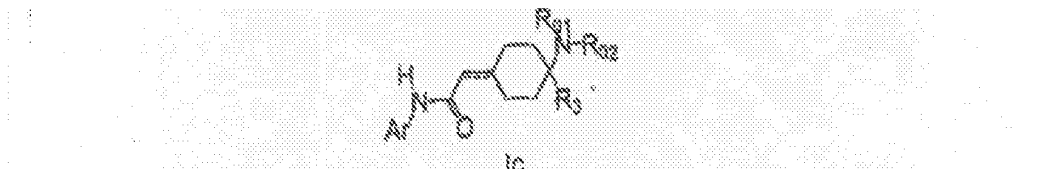


os quais são possivelmente reduzidos para os compostos de acordo com a invenção com a fórmula Ib



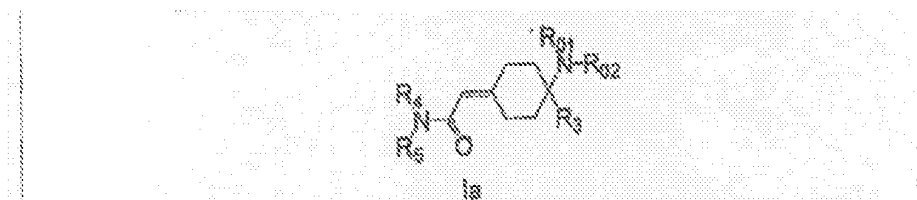
de preferência por hidratação catalítica heterogênea sobre catalisadores de paládio ou platina ou por hidratação catalisada homogeneamente com catalisadores de ródio; ou

(ii) os fosfonoacetatos serem convertidos na presença de uma base forte, de preferência $nBuLi$, e de uma anilina directamente nos compostos de acordo com a fórmula Ic

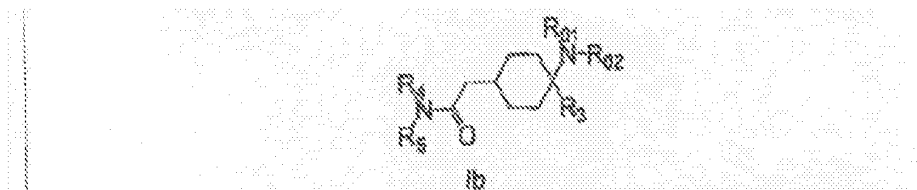


ou

(iii) os fosfonoacetatos serem convertidos na presença de uma base forte, de preferência terc-butilato de potássio, hidreto de sódio ou butil-lítio, com derivados de ciclohexan-1,4-diona e, após hidrólise do éster utilizando reagentes de desidratação, de preferência uma carbodiimida, os produtos serem convertidos com aminas de fórmula R_4R_5NH e serem em seguida convertidos na presença de $HNR_{01}R_{02}$ com um cianeto, de preferência cianeto de potássio ou TMSCN, e serem por fim convertidos com reagentes organometálicos, de preferência reagentes de Grignard ou de organolítio de fórmula metal R_3 nos compostos de acordo com a invenção com a fórmula Ia,



os quais são possivelmente reduzidos para os compostos de acordo com a invenção com a fórmula Ib



de preferência por hidratação catalítica heterogénea sobre catalisadores de paládio ou platina ou por hidratação catalisada homogeneamente com catalisadores de ródio.

12. Processo para a produção de derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de acordo com a reivindicação 11, alternativa (i), caracterizados por subsequentemente à conversão com um fosfonoacetato, a ligação dupla ser reduzida, de preferência por hidratação catalítica heterogénea sobre catalisadores de paládio ou platina ou por hidratação catalisada homogeneamente com catalisadores de ródio.

13. Processo para a produção de derivados de ácido ciclo-hexilacético substituídos de acordo com a reivindicação 11, alternativa (iii), caracterizados por subsequentemente à conversão com aminas de fórmula R_4R_5NH , a ligação dupla ser reduzida, de preferência por hidratação catalítica heterogénea sobre catalisadores de paládio ou platina ou por hidratação catalisada homogeneamente com catalisadores de ródio.

14. Medicamento que contém pelo menos um derivado de ciclo-hexilacetato substituído de acordo com uma das reivindicações 1 a 10, assim como possivelmente aditivos adequados e/ou adjuvantes e/ou possivelmente outras substâncias activas.

15. Utilização de um derivado de ciclo-hexilacetato substituído de acordo com uma das reivindicações 1 a 10, para a produção de um medicamento para o tratamento da dor, em particular de dor aguda, visceral, neuropática ou crónica; ou para o tratamento de condições de ansiedade, stress e síndromes associados com stress, doenças depressivas, catalepsia, epilepsia, doença de Alzheimer, demência senil, desordens de disfunção cognitiva geral, desordens da aprendizagem e memória (como nootrópico), sintomas de abstinência, abuso e/ou dependência de álcool e/ou drogas e/ou medicamentos, disfunção sexual, doenças cardiovasculares, hipotensão, hipertensão, zumbido, prurido, enxaqueca, audição deficiente, motilidade intestinal fraca, desordens alimentares, anorexia, obesidade, desordens da mobilidade, diarreia, caquexia, incontinência urinária, ou como relaxante muscular, anticonvulsivo ou anestésico ou para co-administração no tratamento com um analgésico opióide ou com um anestésico, para diurese ou anti-natriurese, ansiólise, para modulação da actividade de movimento, para modulação da libertação de neurotransmissores e para tratamento de desordens neurodegenerativas associadas, para o tratamento de sintomas de abstinência e/ou para redução do potencial viciante de opióides.

Lisboa, 2010-11-19