

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 594**

51 Int. Cl.:

C07C 211/26	(2006.01)	C07C 251/44	(2006.01)
C07C 211/29	(2006.01)	C07C 275/26	(2006.01)
C07C 211/40	(2006.01)	C07C 303/38	(2006.01)
C07C 233/06	(2006.01)	C07C 311/20	(2006.01)
C07C 233/13	(2006.01)	C07C 335/14	(2006.01)
C07C 233/18	(2006.01)		
C07C 233/65	(2006.01)		
C07C 233/66	(2006.01)		
C07C 233/73	(2006.01)		
C07C 251/42	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06841030 .7**
- 96 Fecha de presentación: **19.12.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1989174**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2008**

54 Título: **DERIVADOS SUSTITUIDOS DE CICLOHEXILMETILO.**

30 Prioridad:
22.12.2005 DE 102005061428

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.11.2011

73 Titular/es:
**GRÜNENTHAL GMBH
ZIEGLERSTRASSE 6
52078 AACHEN, DE**

72 Inventor/es:
**OBERBÖRSCH, Stefan; MERLA, Beatrix;
SUNDERMANN, Bernd; ENGLBERGER, Werner;
HENNIES, Hagen-Heinrich; KLESS, Achim;
BLOMS-FUNKE, Petra; KÖGEL, Babette-Yvonne y
GRAUBAUM, Heinz**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 368 594 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo

5 El presente invento se refiere a derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, a procedimientos para su preparación, a unos medicamentos, que contienen estos compuestos y a la utilización de derivados sustituidos de ciclohexilmetilo para la producción de medicamentos.

10 El tratamiento de estados álgicos crónicos y no crónicos tiene una gran importancia en la medicina. Subsiste una necesidad a escala mundial de unas terapias contra el dolor que tengan una buena eficiencia. La urgente necesidad de actuar para realizar un tratamiento adaptado a los pacientes y orientado hacia un objetivo de estados álgicos crónicos y no crónicos, debiéndose de entender por este concepto el tratamiento exitoso y satisfactorio del dolor para el paciente, es documentado por el gran número de trabajos científicos, que han aparecido en los últimos tiempos dentro del sector de la analgésica aplicada o respectivamente de la investigación fundamental para la
15 nocicepción.

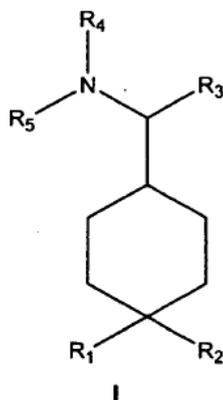
20 Los opioides clásicos, tales como la morfina, son bien eficaces en el caso de la terapia de dolores desde fuertes hasta fuertísimos. Su empleo está limitado, sin embargo, por los efectos secundarios conocidos, p.ej. una depresión de la respiración, vómitos, sedación, estreñimiento y un desarrollo de tolerancia. Además, ellos son menos eficaces en el caso de los dolores neuropáticos o incidentales, de los que padecen en particular los pacientes de tumores.

25 En el documento de solicitud de patente internacional WO 0290317 se divulgan unos compuestos, en los que dos aminas sustituidas están unidas directamente con el anillo de ciclohexano, no describiéndose ningún grupo aminometilo. Estos compuestos se adecuan para el tratamiento del dolor.

30 En el documento de solicitud de patente europea EP 1043307 A2, así como en los documentos WO 02/066432 A1 y WO 04/043899 A1 se divulgan unos derivados de ciclohexilmetilo y su utilización para la preparación de unos medicamentos que se adecuan para el tratamiento del dolor.

Una misión, que constituye el fundamento del invento, consistía en poner a disposición unas nuevas sustancias, que sean eficaces analgésicamente, y que se adecuen para la terapia del dolor - en particular también de dolores crónicos y neuropáticos -.

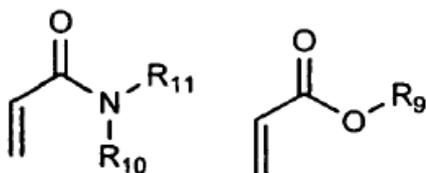
Por lo tanto, constituyen un objeto del invento unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de la fórmula general I,



35 en la que

40 **R¹** significa alquilo de C₁₋₈, en cada caso ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; cicloalquilo de C₃₋₁₀ saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁₋₄, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; (CH₂)_mCHN-OH, (CH₂)_nNR⁶R⁷ o (CH₂)_nOR⁸, representando **n** 0, 1, 2 o 3, y **m** 0, 1 o 2; o significa un grupo C(O)OR⁹ ó CONR¹⁰R¹¹ unido a través de un grupo alquilo de C₁₋₃, que puede ser saturado o insaturado;

45 **R²** significa H u OH;



ó R^1 y R^2 representan en común

o =N-OH;

R^3 significa arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; o significa un radical arilo unido a través de un grupo alquilo de C_{1-3} , que puede estar sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces;

R^4 y R^5 significan independientemente uno de otro H; alquilo de C_{1-3} , sin sustituir, no significando R^4 y R^5 simultáneamente H,

o los radicales R^4 y R^5 significan en común $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, o $(CH_2)_{3-6}$;

R^6 significa H; alquilo de C_{1-8} , saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; arilo, heteroarilo o cicloalquilo de C_{3-10} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C_{1-4} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces;

R^7 significa H; alquilo de C_{1-8} , saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; arilo, heteroarilo o cicloalquilo de C_{3-10} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C_{1-4} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(S)NR^{10}R^{11}$, SO^2R^{12} o $C(O)R^{13}$;

R^8 significa H; alquilo de C_{1-8} , en cada caso ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; cicloalquilo de C_{3-10} , saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C_{1-4} , sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces;

R^9 significa H; alquilo de C_{1-8} , saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces;

R^{10} y R^{11} significan independientemente uno de otro H; cicloalquilo de C_{3-10} , saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C_{1-4} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces;

R^{12} significa arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; alquilo de C_{1-8} , en cada caso saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; cicloalquilo de C_{3-10} , saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C_{1-3} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces;

R^{13} significa alquilo de C_{1-8} , saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; cicloalquilo de C_{3-10} , arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C_{1-4} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces, pudiendo la cadena de alquilo ser ramificada o sin ramificar, y estar sin sustituir o sustituida una vez o múltiples veces;

en forma del racemato; de los enantiómeros, de los diastereoisómeros, de mezclas de los enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de las bases y/o de las sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

Los compuestos tienen una afinidad para el receptor de opioides μ .

Las expresiones "alquilo de C_{1-3} ", "alquilo de C_{1-4} " y "alquilo de C_{1-8} " abarcan en el sentido de este invento unos radicales hidrocarbilo acíclicos, saturados o insaturados, que pueden ser ramificados o lineales así como que pueden estar sin sustituir o sustituidos una vez o múltiples veces, con 1 hasta 3 átomos de C o respectivamente 1 hasta 4 átomos de C o respectivamente 1-8 átomos de C, es decir, alcanilos de C_{1-3} , alquencilos de C_{2-3} y alquencilos de C_{2-3} , o respectivamente alcanilos de C_{1-4} , alquencilos de C_{2-4} y alquencilos de C_{2-4} , o respectivamente alcanilos de C_{1-8} , alquencilos de C_{2-8} y alquencilos de C_{2-8} . En este caso, los alquencilos tienen por lo menos un enlace doble C-C y los alquencilos tienen por lo menos un enlace triple C-C. Ventajosamente, el alquilo se escoge entre el conjunto que se compone de metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc.*-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-

pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, n-heptilo, n-octilo, etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propinilo (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo, heptenilo, heptinilo, octenilo y octinilo. Son especialmente ventajosos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, 2,2-dimetil-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, 3-pentilo, n-pentilo, n-hexilo.

La expresión "cicloalquilo" o "cicloalquilo de C₃₋₁₀" significa, para las finalidades de este invento, unos hidrocarburos cíclicos con 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, pudiendo los hidrocarburos ser saturados o insaturados (pero no aromáticos), y estar sin sustituir o sustituidos una vez o múltiples veces. Los anillos pueden estar puenteados tal como p.ej. en el adamantano o en el biciclo[2.2.1]heptano, o no puenteados. En lo que respecta al cicloalquilo, este concepto comprende también cicloalquilos saturados o insaturados (pero no aromáticos), en los que uno o dos átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo S, N u O. Ventajosamente, el cicloalquilo de C₃₋₁₀ se escoge entre el conjunto que se compone de ciclopropilo, adamantilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también de tetrahidropirano, dioxanilo, dioxolanilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolinonilo y pirrolidinilo. Se prefieren especialmente adamantilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión "arilo" significa en el sentido de este invento hidrocarburos aromáticos, entre otros fenilos y naftilos. Los radicales arilo pueden estar condensados también con otros sistemas anulares saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos, tal como, por ejemplo, en el 2,3-dihidro-benzofurano. Cada radical arilo puede presentarse sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces, pudiendo los sustituyentes arilo ser iguales o diferentes y encontrarse en cualquier posición arbitraria y que sea posible del arilo. Ventajosamente, el arilo se escoge entre el conjunto que se compone de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, que pueden estar en cada caso sin sustituir o sustituidos una vez o múltiples veces.

La expresión "heteroarilo" representa un radical cíclico aromático de 5, 6 ó 7 miembros, que contiene por lo menos 1, eventualmente también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, pudiendo los heteroátomos ser iguales o diferentes y el heterociclo estar sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; en el caso de la sustitución en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar situados en cualquier posición arbitraria y que sea posible del heteroarilo. El heterociclo puede ser también una parte constituyente de un sistema bi- o policíclico, realizándose que un único heteroátomo en el sistema anular define al sistema como un heteroarilo. Unos heteroátomos preferidos son los de nitrógeno, oxígeno y azufre. Se prefiere que el radical heteroarilo se escoja entre el conjunto que se compone de pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazoilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo u oxadiazolilo, pudiendo efectuarse la unión a los compuestos de la estructura general I a través de cualquier miembro arbitrario y posible del anillo del radical heteroarilo. Se prefieren en particular piridilo, benzotiadiazolilo, isoxazoilo, benzotienilo, tiazolilo, pirazolilo, furilo, tienilo e indolilo.

La expresión "arilo o heteroarilo unido a través de alquilo de C₁₋₃" o "arilo o heteroarilo unido a través de alquilo de C₁₋₄" significan, para las finalidades del presente invento, que los alquilo de C₁₋₃, alquilo de C₁₋₄ y arilo o respectivamente heteroarilo tienen los significados antes definidos y que el radical arilo o respectivamente heteroarilo está unido a través de un grupo alquilo de C₁₋₃ o de un grupo alquilo de C₁₋₄ al compuesto de la estructura general I. Son especialmente ventajosos en el sentido de este invento bencilo, 1-fenil-propilo, difenilmetilo, fenetilo, metil-tienilo, 2-indolil-etilo, 1-metil-2-indolil-etilo y 4-fenil-butilo.

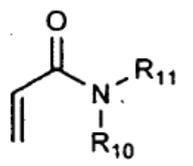
En conexión con "alquilo" o "cicloalquilo", por el concepto de "sustituido" en el sentido de este invento se entiende la sustitución de un átomo de hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, alquilo de C₁₋₆, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo de C₁₋₆, S-bencilo, O-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆-OH, =O, O-bencilo, O-fenilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo, debiéndose de entender por el concepto de "radicales sustituidos múltiples veces" los radicales, que o bien en átomos diferentes o en el mismo átomo están sustituidos múltiples veces, p.ej. dos o tres veces, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C tal como en el caso de CF₃ o -CH₂CF₃ o en diferentes sitios en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple se puede efectuar con el mismo sustituyente o con diferentes sustituyentes. Se prefieren especialmente metilo, fenilo, 4-cloro-fenilo y CO₂CH₃.

En lo que respecta a "arilo" y "heteroarilo", en el sentido de este invento por el concepto de "sustituido una vez o múltiples veces" se entiende la sustitución en una vez o múltiples veces, p.ej. la sustitución en dos, tres o cuatro veces de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema anular por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, piridilo, S-alquilo de C₁₋₆, S-fenilo, OH, O-alquilo de C₁₋₆, O-alquilo de C₁₋₆-OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, (C=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆, eventualmente también con SO₂-fenilo o SO₂-alquilo de C₁₋₆; en un átomo o eventualmente en diferentes átomos (pudiendo un sustituyente por su parte estar eventualmente sustituido). La sustitución múltiple se efectúa en este caso con el mismo o con diferentes sustituyente(s). Para "arilo" y "heteroarilo" en este contexto constituyen unos sustituyentes preferidos OCH₃, CN, Cl, Br, CH₃, 2,3-dihidro-benzofurano, S-CH₃, F, NO₂, n-propilo, S-C₂H₅, etilo, CF₃, piridilo y *terc.*-butilo; S-fenilo, fenilo y O-fenilo, pudiendo los radicales fenilo estar sustituidos por su parte de nuevo con Cl, F, OCH₃, CN o CH₃. Se prefieren especialmente OCH₃, CN, Cl, Br, S-(4-cloro-fenilo), CH₃,

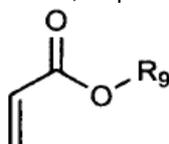
2,6-dicloro-fenilo, 2,3-dihidro-benzofurano, fenilo, S-CH₃, F, NO₂, n-propilo, O-(4-metil-fenilo), S-C₂H₅, O-(4-cloro-fenilo), etilo, CF₃, 4-cloro-fenilo, piridilo, SO₂-i-propilo, SO₂-CH₃, SO₂-(4-cloro-fenilo) y *terc.*-butilo.

5 Se prefiere que **R**¹ sea alquilo de C₁₋₈, en cada caso ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; cicloalquilo de C₃₋₁₀ saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁₋₄, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces cuando **R**² significa OH.

10 Además se prefiere que **R**¹ signifique (CH₂)_mCHN-OH, (CH₂)_nNR⁶R⁷ o (CH₂)_nOR⁸, representando **n** 0, 1, 2 ó 3 y **m** 0, 1 ó 2; o significa un grupo C(O)OR⁹ ó CONR¹⁰R¹¹ unido a través de un grupo alquilo de C₁₋₃, que puede ser saturado o insaturado, cuando **R**² significa H.



Además, se prefiere que **R**¹ y **R**² representen en común



15 ó =N-OH.

En el sentido de este invento se prefieren unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que

20 **R**¹ significa alquilo de C₁₋₈, en cada caso ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, alquilo de C₁₋₆, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo de C₁₋₆, S-bencilo, O-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo; arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, piridilo, S-alquilo de C₁₋₆, S-fenilo, OH, O-alquilo de C₁₋₆, O-alquilo de C₁₋₆-OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆; cicloalquilo, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, alquilo de C₁₋₆, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo de C₁₋₆, S-bencilo, O-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo; un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁₋₄, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, piridilo, S-alquilo de C₁₋₆, S-fenilo, OH, O-alquilo de C₁₋₆, O-alquilo de C₁₋₆-OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆;

35 en particular

40 **R**¹ significa alquilo de C₁₋₈, en cada caso ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con metilo, =O, fenilo o CO₂CH₃; fenilo, naftilo, bencilo, fenetilo, 2-piridilo o 2-tienilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, CH₃, Cl, *terc.*-butilo, metoxi o CF₃; ciclohexilo o ciclopentilo.

45 Se prefieren especialmente unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que **R**¹ representa 2,4-difluoro-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, fenilo, 3-metoxi-bencilo, 4-cloro-fenilo, bencilo, 2-metil-fenilo, 4-*terc.*-butil-fenilo, ciclopentilo, 4-fluoro-fenilo, fenetilo, 2-tienilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, isopropilo, butilo, etilo, hexilo, sec-butilo, 2,4,6-trimetil-fenilo, pentilo, propilo, 3-fluoro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 4-fluoro-bencilo, 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo, ciclohexilo, isobutilo o 2,5-dimetoxi-fenilo.

En el sentido de este invento se prefieren también unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que

50 **R**³ significa fenilo, tienilo o piridilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, CN, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N((alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆, O-alquilo de C₁₋₆-OH, C(=O) alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆; un radical arilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁₋₃, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, CN, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂,

NO₂, SH, S-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆, O-alquilo de C₁₋₆-OH, C(=O) alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆;

de manera preferida

5 **R**³ significa fenilo o tienilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, CN, NO₂, SH, S-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆; un radical fenilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁₋₃; en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, CN, NO₂, SH, S-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆;

10 en particular

15 **R**³ significa fenilo sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, OH, OCH₃, CF₃ ó CH₃; tienilo, o un radical fenilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁₋₃, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, CN, OH, OCH₃, CF₃ ó CH₃;

Se prefieren muy especialmente unos derivados de ciclohexilmetilo, en los que **R**³ significa fenilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con Cl o F; fenetilo o tienilo.

20 Se prefieren además unos derivados de ciclohexilmetilo, en los que **R**⁴ y **R**⁵ representan H o CH₃, no significando **R**⁴ y **R**⁵ simultáneamente H.

También se prefieren unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que **R**⁴ y **R**⁵ significan en común N(CH₂)₃₋₆.

25 Además, se prefieren unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo en los que

30 **R**⁶ significa H; alquilo de C₁₋₈, saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, alquilo de C₁₋₆, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo de C₁₋₆, S-bencilo, O-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo; arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, piridilo, S-alquilo de C₁₋₆, S-fenilo, OH, O-alquilo de C₁₋₆, O-alquilo de C₁₋₆-OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, C(=O)-alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁₋₄, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, piridilo, S-alquilo de C₁₋₆, S-fenilo, OH, O-alquilo de C₁₋₆, O-alquilo de C₁₋₆-OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, C(=O)-alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆; pudiendo la cadena de alquilo ser ramificada o sin ramificar, y estar sin sustituir o sustituida una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, alquilo de C₁₋₆, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo de C₁₋₆, S-bencilo, O-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo;

de manera preferida

45 **R**⁶ significa H; alquilo de C₁₋₈, saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, -CN, SH, SCH₃, OCH₃, OH, =O, CO₂C₂H₅ o CO₂CH₃; arilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, SH, SCH₃, OH, OCH₃, CF₃, metilo, etilo, propilo, butilo o *terc.*-butilo; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁₋₄, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, SH, SCH₃, OH, OCH₃, CF₃, metilo, etilo, propilo, butilo o *terc.*-butilo, pudiendo la cadena de alquilo ser ramificada o sin ramificar, y estar sin sustituir o sustituida una vez o múltiples veces con CO₂C₂H₅ o CO₂CH₃;

en particular

55 **R**⁶ significa H; fenilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, SH, SCH₃, OH, OCH₃, CF₃, metilo, etilo, propilo, butilo o *terc.*-butilo; o un radical fenilo o indolilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁₋₄, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, SH, SCH₃, OH, OCH₃, CF₃, metilo, etilo, propilo, butilo o *terc.*-butilo, pudiendo la cadena de alquilo ser ramificada o sin ramificar, y estar sin sustituir o sustituida una vez o múltiples veces con CO₂C₂H₅ o CO₂CH₃.

60 Se prefieren muy especialmente unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que **R**⁶ significa 2 indoliletilo, fenetilo, 3-fenil-propilo, bencilo, fenilo, 4-fenil-butilo, 1-(1H-indol-3-il)propan-2-ilo, éster metílico de ácido 4 2-(3-indolil)-propiónico, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F u OCH₃.

65 Asimismo, se prefieren muy especialmente unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que **R**⁶ significa H.

Además, se prefieren unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que **R**⁷ significa C(O)R¹³.

5 Además se prefieren unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que **R**⁸ significa H; un radical arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilo de C₁₋₄, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, piridilo, S-alquilo de C₁₋₆, S-fenilo, OH, O-alquilo de C₁₋₆, O-alquilo de C₁₋₆-OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, C(=O)-alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆;

10 en particular

R⁸ significa H; un radical fenilo unido a través de un grupo alquilo de C₁₋₄, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, SH, SCH₃, OH, OCH₃, CF₃, metilo, etilo, propilo, butilo o *terc.*-butilo.

15 Se prefieren especialmente unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que **R**⁸ significa bencilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F.

Asimismo se prefieren unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que

20 **R**⁹ significa alquilo de C₁₋₈, saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, -CN, SH, SCH₃, OCH₃, OH, =O, CO₂C₂H₅ o CO₂CH₃;

en particular

25 **R**⁹ significa alquilo de C₁₋₈, ramificado o sin ramificar.

Se prefieren especialmente unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que **R**⁹ significa etilo.

30 Además, se prefieren unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que **R**¹⁰ y **R**¹¹ significan independientemente uno de otro H; cicloalquilo de C₃₋₁₀, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, alquilo de C₁₋₆, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo de C₁₋₆, S-bencilo, O-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo; arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, piridilo, S-alquilo de C₁₋₆, S-fenilo, OH, O-alquilo de C₁₋₆, O-alquilo de C₁₋₆-OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁₋₄, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, piridilo, S-alquilo de C₁₋₆, S-fenilo, OH, O-alquilo de C₁₋₆, O-alquilo de C₁₋₆-OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆;

35

40 en particular

45 **R**¹⁰ y **R**¹¹ significan independientemente uno de otro H, fenilo, naftilo o un radical fenilo o indolilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁₋₄, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, SH, SCH₃, OH, OCH₃, CF₃, metilo, etilo, propilo, butilo o *terc.*-butilo.

Se prefieren especialmente unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que **R**¹⁰ y **R**¹¹ significan independientemente uno de otro H; naftilo, fenilo o bencilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con CF₃, F, NO₂ o Br; o ciclohexilo, no significando **R**¹⁰ y **R**¹¹ simultáneamente H.

Se prefieren también unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que **R**¹² significa arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, piridilo, S-alquilo de C₁₋₆, S-fenilo, OH, O-alquilo de C₁₋₆, O-alquilo de C₁₋₆-OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₈, en cada caso saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, alquilo de C₁₋₆, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo de C₁₋₆, S-bencilo, O-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁₋₃, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, piridilo, S-alquilo de C₁₋₆, S-fenilo, OH, O-alquilo de C₁₋₆, O-alquilo de C₁₋₆-OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆; alquilo de C₁₋₈;

55

60

65 en particular

R¹² significa naftilo, fenilo o bencilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, SH, SCH₃, OH, OCH₃, CF₃, metilo, etilo, propilo, butilo o *terc.*-butilo.

5 Se prefieren especialmente unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que **R¹²** significa fenilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con Cl, OCH₃, *terc.*-butilo o NO₂.

10 Se prefieren también unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que **R¹³** significa alquilo de C₁₋₈, saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, alquilo de C₁₋₆, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-
 15 alquilo de C₁₋₆, S-bencilo, O-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆-OH, =O, O-bencilo, O-fenilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo; cicloalquilo de C₃₋₁₀ sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, alquilo de C₁₋₆, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo de C₁₋₆, S-bencilo, O-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo; arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, piridilo, S-alquilo de C₁₋₆, S-fenilo, OH, O-alquilo de C₁₋₆, O-
 20 alquilo de C₁₋₆-OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆, dihidro-benzofurano, SO₂-fenilo o SO₂-alquilo de C₁₋₆; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁₋₄, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-
 25 alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, piridilo, S-alquilo de C₁₋₆, S-fenilo, OH, O-alquilo de C₁₋₆, O-alquilo de C₁₋₆-OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆, SO₂-fenilo o SO₂-alquilo de C₁₋₆, pudiendo la cadena de alquilo ser ramificada o sin ramificar, y estar sin sustituir o sustituida una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, NH-alquilo de C₁₋₆-OH, alquilo de C₁₋₆, N(alquilo de C₁₋₆)₂, N(alquilo de C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo de C₁₋₆, S-
 30 bencilo, O-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo;

de manera preferida

30 **R¹³** significa alquilo de C₁₋₈, saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, -CN, NH-alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆, N(alquilo de C₁₋₆)₂, SH, S-alquilo de C₁₋₆, S-bencilo, O-alquilo de C₁₋₆, OH, =O, O-bencilo, O-fenilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo; cicloalquilo de C₃₋₁₀, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, -CN, NH-alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆, N(alquilo de C₁₋₆)₂, SH, S-alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆, S-bencilo, O-alquilo de C₁₋₆, OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo; arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, N(alquilo de C₁₋₆)₂, NO₂, SH, piridilo, S-alquilo de C₁₋₆, S-fenilo, OH, (CH₂)₀₋₃O-alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₃-cicloalquilo de C₃₋₆, O-alquilo de C₁₋₆-OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆, dihidro-benzofurano, SO₂-fenilo o SO₂-alquilo de C₁₋₆; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁₋₄, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, N(alquilo de C₁₋₆)₂, NO₂, SH, piridilo, S-alquilo de C₁₋₆, S-fenilo, OH, O-alquilo de C₁₋₆, O-alquilo de C₁₋₆-OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆, SO₂-fenilo o SO₂-alquilo de C₁₋₆, siendo la cadena de alquilo ramificada o sin ramificar y estando sin sustituir o sustituida una vez o múltiples veces con F, Cl, -CN, SH, S-alquilo de C₁₋₆, S-bencilo, O-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆-OH, O-bencilo, CO₂-alquilo de C₁₋₆, fenilo o bencilo;

en particular

50 **R¹³** significa alquilo de C₁₋₈, saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, -CN, alquilo de C₁₋₆, O-fenilo, O-bencilo, SH, S-alquilo de C₁₋₆, O-alquilo de C₁₋₆ u OH; ciclopentilo, ciclohexilo o adamantilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, -CN, O-alquilo de C₁₋₆, OH, =O, alquilo de C₁₋₆, CO₂-alquilo de C₁₋₆; fenilo, naftilo, tienilo, furilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, pirazolilo, piridilo, tiazolilo, benzofuranilo, isoxazolilo o benzotiadiazolilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH₂, NH-alquilo de C₁₋₆, N(alquilo de C₁₋₆)₂, NO₂, SH, piridilo, S-alquilo de C₁₋₆, S-
 55 fenilo, OH, (CH₂)₀₋₃O-alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₃-cicloalquilo de C₃₋₆, O-alquilo de C₁₋₆-OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, C(=O)alquilo de C₁₋₆, CO₂H, CO₂-alquilo de C₁₋₆, CF₃, alquilo de C₁₋₆, dihidro-benzofurano, SO₂-fenilo, pudiendo el fenilo estar sustituido con Cl, o SO₂-alquilo de C₁₋₆; o un radical fenilo o tienilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁₋₄, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NO₂, SH, S-alquilo de C₁₋₆, OH, O-alquilo de C₁₋₆, CF₃ o alquilo de C₁₋₆, pudiendo la cadena de alquilo ser ramificada o sin ramificar y estar sin sustituir o sustituida una vez o múltiples veces con fenilo.

65 Se prefieren especialmente unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo, en los que **R¹³** significa metilo, etilo, fenilo, bencilo, 3-pentilo, n-propilo, benzotienilo, 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentilo, 4-propil-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-cloro-fenilo, 5-cloro-4-metoxi-tiofen-3-ilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 2-tienilo, 3,5-dicloro-fenilo, 2,4,5-trifluoro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-metil-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2,2-dimetil-propilo, 2-*terc.*-butil-5-metil-pirazol-3-ilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-

bencilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metilsulfanil-3-piridilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-etilsulfanil-3-piridilo, 2-metil-5-fenil-furan-3-ilo, 1-fenoxi-etilo, *terc.*-butil-fenilo, 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-3-piridilo, 2-p-toliloxi-3-piridilo, 3-cloro-4-(sulfonil-2-propil)-tiofen-2-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-bromo-3-piridilo, naftilo, 2-metil-5-(4-cloro-fenil)-furan-3-ilo, 4-(4-cloro-fenilsulfonil)-3-metil-tiofen-2-ilo, 1-fenil-propilo, adamantilo, 2-fenil-tiazol-4-ilo, 4-metil-2-fenil-tiazol-5-ilo, 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-ilo, 3-metil-fenilo, 3-cloro-4-metilsulfonil-tiofen-2-ilo, benciloximetilo, metil-tienilo, 4-bromo-2-etil-5-metil-pirazol-3-ilo, 2,5-dimetil-furilo, 5-piridin-2-il-tiofeno, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, ciclohexilo, 3-nitro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-trifluorometil-5-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenoxi-metilo, 2-bromo-fenilo, ciclopentilo, benzotiadiazolilo, difenilmetilo, 2-metil-fenilo, 3-metoxi-bencilo, 2,4,6-tricloro-fenilo, 2-butilo, 2-cloro-fenilo, 3,5-dinitro-fenilo, 4-ciano-fenilo, 2,4-dicloro-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-3-piridilo, 4-nitro-fenilo, 2,3,4,5,6-pentafluoro-fenilo o 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilo, 5-cloro-4-metil-tiofen-3-ilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-metil-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 4-ciano-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 2,6-dimetoxi-fenilo, 2,3,6-trifluoro-fenilo, 2-(4-cloro-fenoxi)-3-piridilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4-metil-tiazol-5-ilo, 3-metil-oxadiazolilo, 3-fenil-oxadiazolilo, 3-ciclopropilmetil-oxadiazolilo, 3-metoximetil-oxadiazolilo o 2,4-dimetoxi-fenilo.

Además, se prefiere que los radicales R^8 y R^9 no signifiquen H.

Además de esto, se prefiere que los radicales R^{10} y R^{11} o respectivamente R^6 y R^7 no signifiquen en cada caso simultáneamente H.

Además, se prefiere que R^4 y R^5 no signifiquen H.

Se prefieren muy especialmente unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo (del subconjunto de las oximas, las aminas primarias, los alcoholes y los ésteres) escogidos entre el conjunto que se compone de

- (16) oxima de 4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexanona
- (17) 4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilamina
- (18) oxima de 4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanona
- (19) 4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilamina
- (20) oxima de 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanona
- (21) 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilamina
- (22) oxima de 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanona
- (23) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilamina
- (24) oxima de 4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexanona
- (25) 4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilamina
- (26) oxima de 4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexanona
- (27) 4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexilamina
- (29) oxima de 4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexano-carbaldehído
- (30) [(4-aminometil-ciclohexil)-fenil-metil]-dimetilamina
- (32) oxima de 4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexano-carbaldehído
- (33) [(4-aminometil-ciclohexil)-(4-fluoro-fenil)-metil]-dimetilamina
- (35) oxima de 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexano-carbaldehído
- (36) [(4-aminometil-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetilamina
- (38) oxima de 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexano-carbaldehído
- (39) [(4-aminometil-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetilamina
- (41) oxima de 4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexano-carbaldehído
- (42) [(4-aminometil-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetilamina
- (44) oxima de 4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexano-carbaldehído
- (45) [1-(4-aminometil-ciclohexil)-3-fenil-propil]-dimetilamina
- (47) oxima de [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetaldehído
- (48) 2-[4-dimetilamino-fenil-metil]-ciclohexil-etilamina
- (50) oxima de {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acetaldehído
- (51) 2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etilamina
- (53) oxima de {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acetaldehído
- (54) 2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etilamina
- (56) oxima de {4-[dimetilamino-(4-cloro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acetaldehído
- (66) 2-{4-[dimetilamino-(4-cloro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etilamina
- (68) oxima de 2-(4-((dimetilamino)(tiofen-2-il)metil)ciclohexil)-acetaldehído
- (69) 2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etilamina
- (71) oxima de [4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-acetaldehído
- (72) {1-[4-(2-amino-etil)-ciclohexil]-3-fenil-propil}-dimetilamina
- (111) 4-[dimetilamino-fenil-metil]-ciclohexanol
- (112) 4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol
- (113) 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol
- (114) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanol
- (115) 4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexanol

- (116) 4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexanol
 (117) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-metanol
 (118) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metanol
 (119) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metanol
 5 (120) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-metanol
 (121) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metanol
 (122) [4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-metanol
 (123) éster etílico de ácido [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilidén]-acético
 (124) éster etílico de ácido [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acético
 10 (125) 2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etanol
 (126) éster etílico de ácido {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilidén}-acético
 (127) éster etílico de ácido {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acético
 (128) 2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etanol
 (129) éster etílico de ácido {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilidén}-acético
 15 (130) éster etílico de ácido {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acético
 (131) 2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etanol
 (132) éster etílico de ácido 3-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acrílico
 (133) éster etílico de ácido 3-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-propiónico
 (134) 3-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-propan-1-ol
 20 (135) éster etílico de ácido 3-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acrílico
 (136) éster etílico de ácido 3-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-propiónico
 (137) 3-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-propan-1-ol
 (138) éster etílico de ácido 3-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acrílico
 (139) éster etílico de ácido 3-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-propiónico
 25 (140) 3-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-propan-1-ol
 (141) éster etílico de ácido 3-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-acrílico
 (142) éster etílico de ácido 3-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-propiónico
 (143) 3-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-propan-1-ol
- 30 Además, se prefieren muy especialmente unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo (del subconjunto de las amidas, las aminas secundarias y terciarias, las ureas, los productos de Grignard y los éteres) escogidos entre el conjunto que se compone de
- (73) 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-(naftalen-1-il)urea
 35 (74) hidrocloreuro de 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea
 (75) hidrocloreuro de 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-(3(trifluorometil)fenil)urea
 (76) hidrocloreuro de 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-(2-nitro-fenil)urea
 (77) hidrocloreuro de 1-(3-bromo-fenil)-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea
 (78) hidrocloreuro de 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-fenil-urea
 40 (79) 1-bencil-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea
 (80) 1-ciclohexil-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea
 (81) 1-(4-bromo-fenil)-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea
 (82) 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-(4-metoxi-fenil)urea
 (83) hidrocloreuro de N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanamina
 45 (84) hidrocloreuro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-fenetil-ciclohexanamina
 (85) dihidrocloreuro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-(3-fenil-propil)ciclohexanamina
 (86) hidrocloreuro de N-bencil-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanamina
 (87) hidrocloreuro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-(4-fenil-butyl)ciclohexanamina
 (88) hidrocloreuro de N-(1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanamina
 50 (89) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-4-metoxi-bencenammina
 (90) dihidrocloreuro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-(4-metoxi-bencil)ciclohexanamina
 (91) hidrocloreuro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-(4-fluoro-bencil)ciclohexanamina
 (92) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-bencenammina
 (93) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-2-etil-butanamida
 55 (94) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-benzamida
 (95) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(3-fenil-propil)-acetamida
 (96) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-fenil-acetamida
 (97) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-fenil-butyl)-propionamida
 (98) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-fenil-butyl)-acetamida
 60 (99) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida
 (100) hidrocloreuro de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-acetamida
 (101) hidrocloreuro de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-2-etil-butanamida
 (102) hidrocloreuro de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-butiramida
 (103) hidrocloreuro de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-4-fluoro-benzamida
 65 (104) hidrocloreuro de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-benzamida
 (105) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-2-etil-N-fenil-butanamida

- (106) hidrocioruro de 4-cloro-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-bencenosulfonamida
 (107) hidrocioruro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-4-metoxi-bencenosulfonamida
 (108) hidrocioruro de 4-terc.-butil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-bencenosulfonamida
 (109) hidrocioruro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-2-nitro-bencenosulfonamida
 5 (110) hidrocioruro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-bencenosulfonamida
 (144) hidrocioruro de 4-(benciloxi)ciclohexil)-N,N-dimetil(fenil)metanamina
 (145) hidrocioruro de 4-(4-fluoro-benciloxi)ciclohexil)-N,N-dimetil(fenil)metanamina
 (146) hidrocioruro de trans-N,N-dimetil(4-fenil-ciclohexil)(fenil)metanamina
 (147) hidrocioruro de 1-bencil-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanol
 10 (148) hidrocioruro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-1-(4-fluoro-bencil)ciclohexanol
 (149) 1-(2,5-dimetoxi-fenil)-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanol
 (150) 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)ciclohexanol
 (151) 4-(dimetilamino-fenil-metil)-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-ciclohexanol
 (152) 1-bencil-4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol
 15 (153) 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-1-fenil-ciclohexanol
 (154) 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-1-pentil-ciclohexanol
 (155) 1-(3,5-dicloro-fenil)-4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol
 (156) 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-1-(3-metoxi-bencil)-ciclohexanol
 (157) 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]ciclohexanol
 20 (158) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-fenil-ciclohexanol
 (159) 1-bencil-4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanol
 (160) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)ciclohexanol
 (161) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-o-tolil-ciclohexanol
 (162) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol
 25 (163) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-fenil-ciclohexanol
 (164) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanol
 (165) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-p-tolil-ciclohexanol
 (166) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexanol
 (167) 1-butil-4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanol
 30 (168) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-hexil-ciclohexanol
 (169) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-pentil-ciclohexanol (diastereoisómero más polar)
 (170) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-pentil-ciclohexanol (diastereoisómero menos polar)
 (171) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanol
 (172) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(4-fluoro-bencil)-ciclohexanol
 35 (173) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(3-metoxi-bencil)-ciclohexanol
 (174) 2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)-ciclohexil-amino)-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo (diastereoisómero más polar)
 (175) 2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)-ciclohexil-amino)-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo (diastereoisómero menos polar)
 40 (176) N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-metoxi-bencil)-acetamida
 (177) N-(1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-acetamida (diastereoisómero más polar)
 (178) N-(1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-acetamida (diastereoisómero menos polar)
 45 (179) N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-fluoro-bencil)-acetamida
 (180) N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-fenil-butiramida
 (181) N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-butiramida
 (182) N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-acetamida
 (183) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
 50 (184) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
 (185) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-4-propil-benzamida
 (186) 3-ciano-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-benzamida
 (187) 3-cloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
 (188) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
 55 (189) 3,4-dicloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
 (190) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 (191) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
 (192) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida
 (193) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico
 60 (194) 3,5-dicloro-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-benzamida
 (195) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
 (196) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2,4,5-trifluoro-benzamida
 (197) 3-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
 (198) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-4-metil-benzamida
 65 (199) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-3-metoxi-benzamida
 (200) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-3,3-dimetil-butiramida

- (201) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-terc.-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- (202) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2,4-dimetoxi-benzamida
- (203) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3-trifluorometil-benzamida
- 5 (204) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-3,5-difluoro-benzamida
- (205) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
- (206) 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida
- (207) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-metoxi-benzamida
- (208) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-metilsulfanil-nicotinamida
- (209) 3,4-dicloro-N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-benzamida
- 10 (210) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero más polar)
- (211) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
- (212) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-3,4,5-trimetoxi-benzamida
- (213) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-etilsulfanil-nicotinamida
- 15 (214) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
- (215) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-fenoxi-propionamida (diastereoisómero menos polar)
- (216) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2,4-dimetoxi-benzamida
- (217) 4-terc.-butil-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
- (218) 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-nicotinamida
- 20 (219) 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-acetamida
- (220) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-p-toliloxi-nicotinamida
- (221) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)-tiofeno-2-carboxílico
- (222) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-fenoxi-propionamida (diastereoisómero más polar)
- 25 (223) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-terc.-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- (224) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
- (225) 5-bromo-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-nicotinamida
- (226) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido naftil-1-carboxílico
- (227) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero menos polar)
- 30 (228) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3,3-dimetil-butiramida (diastereoisómero más polar)
- (229) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-furano-3-carboxílico
- (230) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-fenoxi-propionamida
- (231) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico
- 35 (232) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-furano-3-carboxílico
- (233) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico
- (234) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-fenil-butiramida (diastereoisómero menos polar)
- (235) 5-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-nicotinamida
- 40 (236) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido adamantano-1-carboxílico
- (237) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
- (238) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico
- (239) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-carboxílico
- 45 (240) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-fenil-acetamida
- (241) 3-cloro-N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-benzamida
- (242) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-4-metil-benzamida
- (243) 3,5-dicloro-N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-benzamida
- (244) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2,3,6-trifluoro-benzamida
- 50 (245) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (diastereoisómero menos polar)
- (246) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3,3-dimetil-butiramida (diastereoisómero menos polar)
- (247) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-terc.-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- (248) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-3-metil-benzamida
- (249) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (diastereoisómero más polar)
- 55 (250) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-fenil-butiramida (diastereoisómero más polar)
- (251) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-butiramida
- (252) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 3-cloro-4-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico
- (253) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico
- 60 (254) 2-benciloxi-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida
- (255) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-tiofen-2-il-acetamida
- (256) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico
- (257) 2-(4-cloro-fenoxi)-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-nicotinamida
- (258) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-4-fluoro-benzamida
- 65 (259) 5-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-nicotinamida
- (260) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-bromo-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

- (261) 3-ciano-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
(262) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-4-fluoro-benzamida
(263) 3-bromo-N-[4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-benzamida
5 (264) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
(265) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 2,5-dimetil-furano-3-carboxílico
(266) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
(267) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-carboxílico
(268) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-bromo-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
(269) 3-cloro-N-[4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-4-fluoro-benzamida
10 (270) 3,4-dicloro-N-[4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-benzamida
(271) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2,4,5-trifluoro-benzamida
(272) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido ciclohexanocarboxílico
(273) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-fenil-butiramida
(274) 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]acetamida
15 (275) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3-nitro-benzamida
(276) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-2,5-difluoro-benzamida
(277) 3-bromo-N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-benzamida
(278) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2,6-difluoro-benzamida
(279) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2,5-dimetil-furano-3-carboxílico
20 (280) 3-cloro-N-[4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-4-fluoro-benzamida
(281) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-5-fluoro-2-trifluorometil-benzamida
(282) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
(283) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico
25 (284) 2-(4-cloro-fenoxi)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida
(285) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-furano-3-carboxílico
(286) 2-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
(287) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2,6-dimetoxi-benzamida
(288) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido ciclopentanocarboxílico
30 (289) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-carboxílico
(290) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico
(291) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-tiofen-2-il-acetamida
(292) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
(293) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
35 (294) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3,4-difluoro-benzamida (diastereoisómero menos polar)
(295) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-3,3-dimetil-butiramida
(296) 2-bromo-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
(297) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2,2-difenil-acetamida
(298) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3,3-dimetil-butiramida
40 (299) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-metilsulfanil-nicotinamida
(300) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2,6-dimetoxi-benzamida
(301) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-3,3-dimetil-butiramida
(302) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
(303) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
45 (304) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenoxi-propionamida
(305) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-metoxi-benzamida
(306) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenil-acetamida
(307) 3-bromo-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
(308) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
50 (309) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-3,3-dimetil-butiramida
(310) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-etilsulfanil-nicotinamida
(311) 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
(312) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2,2-difenil-acetamida
(313) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2,6-difluoro-benzamida
55 (314) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
(315) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-metilsulfanil-nicotinamida
(316) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-tiofen-2-il-acetamida
(317) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-metil-benzamida (diastereoisómero menos polar)
(318) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
60 (319) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero más polar)
(320) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida
(321) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenil-butiramida
(322) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-3,3-dimetil-butiramida
(323) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenoxi-propionamida
65 (324) 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
(325) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-metil-benzamida (diastereoisómero más polar)

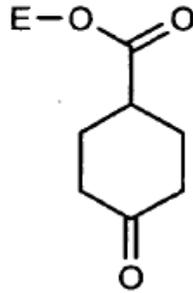
- (326) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero menos polar)
- (327) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
- 5 (328) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico
- (329) 3,5-dicloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
- (330) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
- (331) 3-cloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
- (332) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenoxi-propionamida (diastereoisómero más polar)
- (333) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero más polar)
- 10 (334) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (diastereoisómero más polar)
- (335) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
- (336) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (diastereoisómero menos polar)
- 15 (337) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-p-toliloxi-nicotinamida
- (338) 2,4,6-tricloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
- (339) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
- (340) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (diastereoisómero menos polar)
- 20 (341) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenoxi-propionamida (diastereoisómero menos polar)
- (342) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-metil-butiramida (diastereoisómero más polar)
- (343) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-tiofen-2-il-acetamida
- (344) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
- 25 (345) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
- (346) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenoxi-propionamida
- (347) 3-ciano-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]benzamida
- (348) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero menos polar)
- (349) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida
- 30 (350) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida
- (351) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-etilsulfanil-nicotinamida
- (352) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-p-toliloxi-nicotinamida (diastereoisómero más polar)
- (353) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
- (354) 2-cloro-N-[4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil]-benzamida
- 35 (355) 2-cloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida
- (356) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-4-propil-benzamida
- (357) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3,4-difluoro-benzamida (diastereoisómero más polar)
- (358) 3-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
- (359) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-tiofen-2-il-acetamida
- 40 (360) 2-(4-cloro-fenoxi)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida (diastereoisómero menos polar)
- (361) 2,4-dicloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
- (362) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3-metil-benzamida
- (363) 2-bromo-N-[4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil]-benzamida
- 45 (364) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-3-trifluorometil-benzamida
- (365) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
- (366) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-terc.-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- (367) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)-tiofeno-2-carboxílico
- 50 (368) N-[4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil]-2-metoxi-benzamida
- (369) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-3-trifluorometil-benzamida
- (370) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
- (371) 3,5-dicloro-N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-benzamida
- 55 (372) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (diastereoisómero más polar)
- (373) {4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
- (374) 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida
- (375) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 4-bromo-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- 60 (376) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
- (378) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-metil-butiramida (diastereoisómero menos polar)
- (379) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
- (380) [4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)ciclohexilmetil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
- 65 (381) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-metilsulfanil-nicotinamida
- (382) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-p-toliloxi-nicotinamida

- (383) 2-{4-cloro-fenoxi}-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida (diastereoisómero más polar)
- (384) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-metil-benzamida
- (385) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
- (386) 5-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida
- 5 (387) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-metil-butiramida
- (388) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-etilsulfanil-nicotinamida
- (389) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-p-toliloxi-nicotinamida (diastereoisómero menos polar)
- (390) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 4-bromo-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- (391) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenoxi-propionamida
- 10 (392) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3,5-dinitro-benzamida
- (393) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-3-metoxi-benzamida
- (394) 2-bromo-N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-benzamida
- (395) 2-bromo-N-{2-[4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil]-etil}-benzamida
- (396) 2-bromo-N-{2-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
- 15 (397) 3-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida (diastereoisómero más polar)
- (398) 3-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida (diastereoisómero menos polar)
- (399) 3-cloro-N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
- (400) 3-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida (diastereoisómero menos polar)
- 20 (401) 3-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida (diastereoisómero más polar)
- (402) 2-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
- (403) 2-cloro-N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
- (404) 2-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
- (405) 4-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
- 25 (406) 4-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
- (407) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-4-fluoro-benzamida
- (408) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-4-fluoro-benzamida
- (409) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-4-fluoro-benzamida
- (410) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-fluoro-benzamida
- 30 (411) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-fluoro-benzamida
- (412) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-3-metil-benzamida
- (413) 2,6-dicloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
- (414) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-metoxi-benzamida
- (415) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-benzamida
- 35 (416) 3,4-dicloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
- (417) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-metil-benzamida (diastereoisómero más polar)
- (418) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-metil-benzamida (diastereoisómero menos polar)
- (419) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2-metil-benzamida
- (420) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-metil-benzamida
- 40 (421) 4-ciano-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
- (422) 3-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida (diastereoisómero más polar)
- (423) 3-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida (diastereoisómero menos polar)
- (424) 3-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
- 45 (425) 2-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
- (426) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-4-fluoro-benzamida
- (427) N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-fluoro-benzamida
- (428) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-2-fluoro-benzamida
- (429) N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-3-metil-benzamida
- 50 (430) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-3-metil-benzamida
- (431) 2,6-dicloro-N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
- (432) N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-benzamida
- (433) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-3,5-difluoro-benzamida
- (434) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-3,5-difluoro-benzamida
- 55 (435) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-3,5-difluoro-benzamida
- (436) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2,4-difluoro-benzamida
- (437) 2,4-dicloro-N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-5-fluoro-benzamida
- (438) 2,4-dicloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-5-fluoro-benzamida (diastereoisómero más polar)
- 60 (439) 2,4-dicloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-5-fluoro-benzamida (diastereoisómero menos polar)
- (440) 2,4-dicloro-N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-5-fluoro-benzamida
- (441) 2-cloro-N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-nicotinamida
- (442) (2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-amida de ácido naftaleno-2-carboxílico
- 65 (443) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-4-propil-benzamida
- (444) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-3,4-difluoro-benzamida

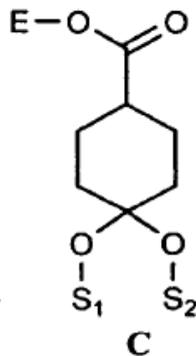
- (445) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-3,4-difluoro-benzamida
 (446) N-(2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil)-3,4-difluoro-benzamida
 (447) N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-3-metoxi-benzamida
 (448) N-(2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil)-2,2-difenil-acetamida
 5 (449) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
 (450) 2-benciloxi-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-acetamida
 (451) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-fenil-acetamida
 (452) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico
 (453) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida
 10 (454) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida
 (455) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2-fenil-butiramida
 (456) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-2-fenil-butiramida
 (457) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico
 (458) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-4-nitro-benzamida
 15 (459) 3-bromo-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
 (460) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2,3,4,5,6-pentafluoro-benzamida
 (461) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2,6-difluoro-benzamida
 (462) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2,6-difluoro-benzamida
 (463) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
 20 (464) (2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
 (465) {2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
 (466) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-metilsulfanil-nicotinamida
 (467) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
 (468) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-
 25 4-carboxílico
 (469) {2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-isoxazol-
 4-carboxílico
 (470) 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-nicotinamida (diastereoisómero más
 polar)
 30 (471) 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-nicotinamida (diastereoisómero
 menos polar)
 (472) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido benzo[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
 (473) 5-bromo-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-nicotinamida
 (474) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
 35 (475) (2-[4-(dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-etil)-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-
 3-carboxílico
 (476) {2-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
 (477) 3-ciano-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
 (478) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2,4-dimetoxi-benzamida
 40 (479) 2-cloro-N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-benzamida
 (480) N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-4-fluoro-benzamida
 (481) N-(2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)etil)-4-fluoro-benzamida
 (482) N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-2-fluoro-benzamida
 (483) N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-3-metil-benzamida
 45 (484) N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-2-metoxi-benzamida
 (485) N-(2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)etil)-3,5-dimetoxi-benzamida
 (486) N-((4-((dimetilamino)(3-fluoro-fenil)metil)ciclohexil)metil)-2,6-dimetoxi-benzamida
 (487) N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-2,4-difluoro-benzamida
 (488) N-((4-((dimetilamino)(tiofen-2-il)metil)ciclohexil)metil)-3-metoxi-benzamida
 50 (489) N-((4-((dimetilamino)(tiofen-2-il)metil)ciclohexil)metil)-3,4,5-trimetoxi-benzamida
 (490) 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)ciclohexanol

en forma del racemato; de los enantiómeros, de los diastereoisómeros, de mezclas de los enantiómeros o
 diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de las bases y/o de las sales de ácidos
 55 fisiológicamente compatibles.

Otro objeto del invento es un procedimiento para la preparación de un derivado de ciclohexilmetilo conforme al
 invento. En este caso se protege, según métodos conocidos para un experto en la especialidad, a la función ceto de
 ésteres de ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico

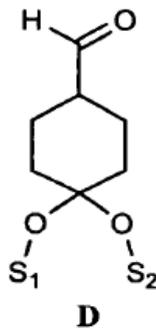


representando **E** un radical alquilo de C₁₋₆, de manera preferida etilo,



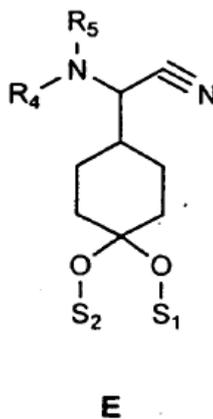
5

representando **S¹** y **S²** en cada caso un grupo protector, formando de manera preferida un anillo y representando en común -CH₂-CH₂-. El éster **C** se reduce con un agente de reducción, por ejemplo, con hidruro de diisobutil-aluminio para formar el aldehído **D**.

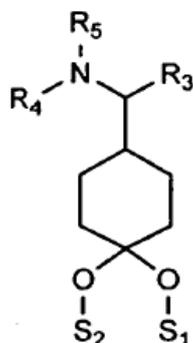


10

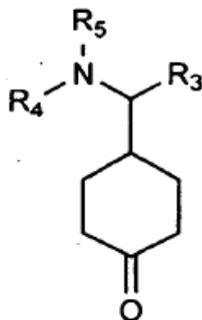
Mediante la adición de una amina de la fórmula general R⁵R⁶NH y de un cianuro, por ejemplo, KCN o NaCN, el aldehído **D** se hace reaccionar mediando adición de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, en el seno de un disolvente orgánico, por ejemplo metanol o etanol, para dar el nitrilo **E**.



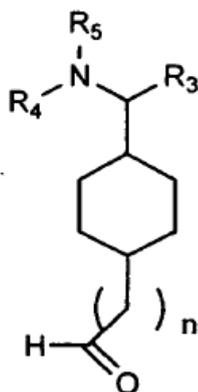
El nitrilo **E** se hace reaccionar con un reactivo de Grignard de la fórmula general R^2MgHal , representando **Hal** Br, Cl o I, o con un compuesto orgánico metálico de la fórmula general R^2Li , en el seno de un disolvente orgánico, por ejemplo dietil-éter, dioxano o tetrahidrofurano, para dar un compuesto de la fórmula general **F**.

**F**

- 5 Los grupos protectores se separan según los métodos usuales, obteniéndose la cetona **G**.

**G**

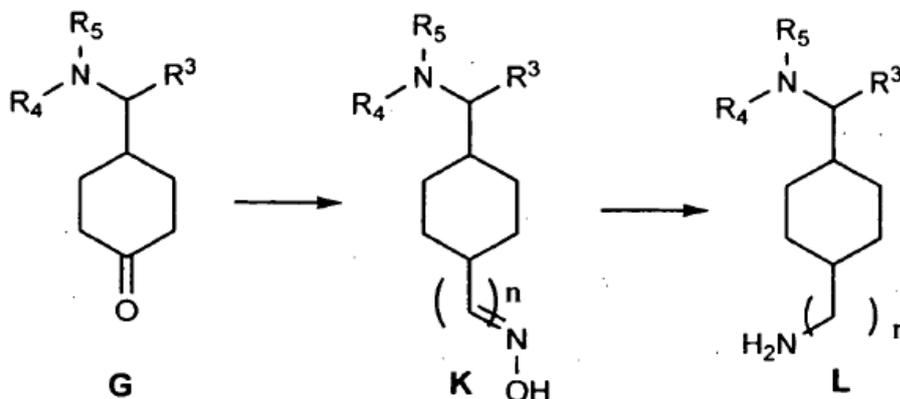
El aldehído **H** conforme al invento

**H**

- 10 se puede obtener mediante reacción de la cetona **G** con cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio y con una base fuerte, por ejemplo, *tert*-butilato de potasio, a una temperatura comprendida entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$, pudiéndose repetir eventualmente la etapa de reacción para los compuestos con $n > 0$.

- 15 La cetona **G** o respectivamente los aldehídos **H** se pueden hacer reaccionar mediante una conversión química con hidrocloreuro de hidroxilamina en el seno de un disolvente orgánico, por ejemplo etanol o metanol, mediando adición de una base, por ejemplo de un intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst, para dar las oximas de la fórmula general **K**. Mediante la reacción con un agente de reducción, por ejemplo $LiAlH_4$ se pueden obtener las

aminas de la fórmula general L



Las sustancias conformes al invento de la fórmula general L se pueden hacer reaccionar para dar otras sustancias adicionales conformes al invento, en las que R^1 significa $(CH_2)_nNHC(O)R^{13}$, según los siguientes métodos:

5 Fundamentalmente, para la preparación de las sustancias se adecuan los múltiples y variados métodos, que son conocidos para un experto en la especialidad, para la preparación de amidas.

10 El procedimiento conforme al invento se basa de manera preferida en que unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de la fórmula general L se unen con unos adecuados ácidos carboxílicos y/o derivados de ácidos carboxílicos, en particular con cloruros o bromuros de ácidos carboxílicos, y se transforman así en los compuestos conformes al invento, en los que R^1 significa $(CH_2)_nNHC(O)R^{13}$. En el caso de las reacciones con cloruros y bromuros de ácidos se emplean unos disolventes apróticos polares o apolares, a los que se había añadido una base auxiliar orgánica o inorgánica, de manera preferida unas aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropil-etil-amina o DMAP. Junto a tales aminas, también, por ejemplo, la piridina se adecua como base y como disolvente. De manera preferida, unos cloruros de ácidos se hacen reaccionar con unas aminas a -30 hasta $+40$ °C en el seno de diclorometano o cloroformo, en presencia de trietilamina o piridina y eventualmente de unas cantidades catalíticas de DMAP.

20 Para la reacción de ácidos carboxílicos con un derivado sustituido de ciclohexilmetilo de la fórmula general L está a disposición asimismo toda la amplitud de elección de los métodos, que son conocidos para un experto en la especialidad, para la preparación de amidas. En este caso, es ventajoso el empleo de agentes deshidratantes orgánicos o inorgánicos tales como p.ej. un tamiz molecular, sulfato de magnesio, ácido sulfúrico o unas carbodiimidas tales como DCC o DIC, encontrándose las citadas en último lugar eventualmente en presencia de HOBt. También estas reacciones se llevan a cabo de manera preferida en el seno de disolventes apróticos polares o apolares, a unas temperaturas comprendidas entre -30 y $+110$ °C, de manera preferida entre -10 y $+40$ °C. Eventualmente se separan a continuación los grupos protectores.

Las sustancias conformes al invento de la fórmula general L se pueden transformar en otras sustancias conformes al invento, en las que R^1 significa $(CH_2)_nNHC(O)NR^{10}R^{11}$ o respectivamente $(CH_2)_nNHC(S)NR^{10}R^{11}$, que se preparan según los siguientes métodos:

30 Fundamentalmente, para la preparación de las sustancias se adecuan los múltiples y variados métodos, que son conocidos para un experto en la especialidad, para la preparación de ureas y tioureas. El procedimiento conforme al invento se basa de manera preferida en que unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de la fórmula general L se convierten químicamente en un medio de reacción con unos adecuados isocianatos de la fórmula general $R^{10}-N=C=O$ o respectivamente isotiocianatos de la fórmula general $R^{10}-N=C=S$, eventualmente en presencia de por lo menos una base, de manera preferida en presencia de por lo menos una base, que se escoge entre el conjunto que se compone de trietilamina, 4,4-dimetilamino-piridina y diisopropil-etil-amina, para dar por lo menos un compuesto de la fórmula general I, en la que R^1 significa $(CH_2)_nNHC(O)NR^{10}R^{11}$ o $(CH_2)_nNHC(S)NR^{10}R^{11}$, y eventualmente éste se purifica y/o aísla. Estos compuestos, en los que R^{11} significa H, se pueden convertir químicamente eventualmente en un medio de reacción en presencia de por lo menos una base, de manera preferida en presencia de por lo menos una sal hidruro metálico o de una sal alcoholato metálico, de manera especialmente preferida en presencia de una sal hidruro metálico o de una sal alcoholato metálico, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, *terc.*-butanolato de potasio, *terc.*-butanolato de sodio, metanolato de potasio, metanolato de sodio, etanolato de sodio y etanolato de potasio, con por lo menos un compuesto de la fórmula general LG- R^{11} , en la que LG representa un grupo lábil, de manera preferida un átomo de halógeno, de manera especialmente preferida un átomo de cloro, y R^{11} tiene el significado precedentemente mencionado con la excepción de hidrógeno, para dar por lo menos un compuesto de la fórmula general I, en la que R^1 significa $(CH_2)_nNHC(O)NR^{10}R^{11}$ o $(CH_2)_nNHC(S)NR^{10}R^{11}$, no significando R^{11} H, y éste eventualmente se purifica y/o aísla.

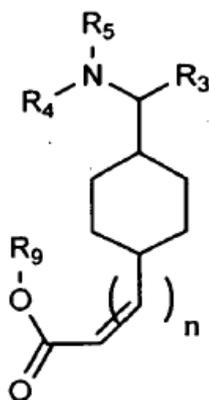
50 Para la preparación de las amidas de ácidos sulfónicos conformes al invento de la fórmula general I, significando R^1 $(CH_2)_nNHSO_2R^{12}$, está a disposición fundamentalmente toda la amplitud de elección de los métodos que son

conocidos para un experto en la especialidad para la preparación de amidas de ácidos sulfónicos. De manera preferida, los compuestos conformes al invento se preparan según el siguiente procedimiento:

El procedimiento conforme al invento se basa de manera preferida en que unos derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de la fórmula general **L** se unen con unos adecuados derivados de ácidos sulfónicos, en particular con cloruros de ácidos sulfónicos, y se transforman así en los compuestos conformes al invento, en los que **R**¹ significa (CH₂)_nNHSO₂R¹². En el caso de la reacción de las aminas de la fórmula general **L** se emplean unos disolventes apróticos polares o apolares, a los que se añade una base auxiliar orgánica o inorgánica, de manera preferida unas aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropil-etil-amina o DMAP. Junto a tales aminas, también por ejemplo la piridina se adecua como base y como disolvente. De manera preferida, los cloruros de ácidos sulfónicos se hacen reaccionar con aminas a -30 hasta +40 °C en diclorometano o cloroformo en presencia de trietilamina o piridina y eventualmente en presencia de unas cantidades catalíticas de DMAP.

La cetona **G** o respectivamente los aldehídos **H** se pueden hacer reaccionar mediante una conversión química con un agente de reducción, por ejemplo, con borohidruro de sodio, para dar los compuestos conformes al invento, en los que **R**¹ significa (CH₂)_nOH.

Un éster de ácido fosfonoacético, de manera preferida el éster trimetilico de ácido fosfonoacético o el éster trietilico de ácido fosfonoacético, se hace reaccionar en primer lugar con una base fuerte, de manera preferida con *terc.*-butilato de potasio, hidruro de sodio o butil-litio, y luego con una cetona de la fórmula general **G** o con un aldehído **H**. En este caso resultan los ésteres insaturados en α,β conformes al invento.



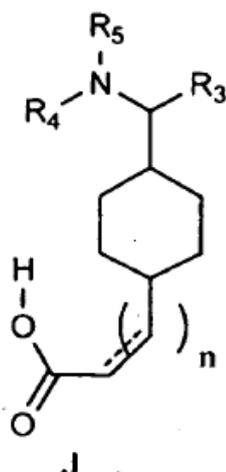
Los ésteres se pueden hidrolizar con una adecuada solución acuosa, de carácter básico, de manera preferida con una solución de hidróxido de potasio o hidróxido de litio, a la TA (acrónimo de "temperatura ambiente") o a una temperatura ligeramente aumentada para dar los correspondientes ácidos carboxílicos.

El enlace doble se puede eventualmente también reducir. En este caso, después de la primera etapa, la reacción con el éster de ácido fosfonoacético, el enlace doble se reduce según métodos conocidos a partir de la bibliografía, de manera preferida mediante una hidrogenación catalítica heterogénea en presencia de catalizadores de paladio o platino, o mediante una hidrogenación catalizada homogéneamente con catalizadores de rodio, en cada caso a unas temperaturas comprendidas entre la TA y 60 °C, y bajo unas presiones de hidrógeno comprendidas entre 1 bar y 6 bares, de manera especialmente preferida a la TA, bajo una presión de hidrógeno comprendida entre 2 y 3 bares, en presencia de paladio sobre carbón. A continuación, se procede ulteriormente con la hidrólisis de los ésteres, tal como se ha descrito anteriormente. Los ésteres se pueden reducir con un agente de reducción, por ejemplo con LiAlH₄, para dar los correspondientes alcoholes.

Los compuestos conformes al invento, en los que **R**¹ representa (CH₂)_nOR⁸, se pueden obtener a partir de los alcoholes en un medio de reacción mediando adición de una base, por ejemplo NaH, mediante reacción con un compuesto de la fórmula general R⁸Hal, representando **Hal** de manera preferida Cl.

Para la preparación de los compuestos conformes al invento, en los que **R**¹ representa (CH₂)_nC(O)NR¹⁰R¹¹, está a disposición fundamentalmente toda la amplitud de elección de los métodos, que son conocidos para un experto en la especialidad, para la preparación de amidas de ácidos. De manera preferida, los compuestos conformes al invento se preparan según el siguiente procedimiento:

Los ácidos carboxílicos de la fórmula general **J**



se convierten químicamente en presencia de agentes deshidratantes con una amida de aminas primarias o secundarias. Puede ser ventajoso activar la función de ácido carboxílico del derivado de ciclohexilmetilo antes de la preparación de la amida, mediante transformación en un equivalente de ácido carboxílico (p.ej. un cloruro de ácido o un éster activado).

En los casos de las reacciones con cloruros de ácidos se emplean unos disolventes apróticos polares o apolares, a los que se les había añadido una base auxiliar orgánica o inorgánica, de manera preferida una amina terciaria tal como trietilamina, diisopropilamina o DMAP. Junto a tales aminas también, por ejemplo, la piridina se adecua como base y también como disolvente. De manera preferida, se hacen reaccionar unos cloruros de ácidos con unas aminas a unas temperaturas comprendidas entre -10 y $+40$ °C en diclorometano o cloroformo en presencia de trietilamina o piridina, y eventualmente de unas cantidades catalíticas de DMAP. Para la reacción de la función de ácido carboxílico con otra amina adicional está a disposición toda la amplitud de elección de los métodos, que son conocidos para un experto en la especialidad, para la preparación de amidas. En este contexto, es ventajoso el empleo de agentes deshidratantes orgánicos o inorgánicos tales como p.ej. un tamiz molecular, sulfato de magnesio, ácido sulfúrico o unas carbodiimidas tales como DCC o DIC, encontrándose las citadas en último lugar eventualmente en presencia de HOBt (1-hidroxibenzotriazol). También estas reacciones se llevan a cabo de manera preferida en el seno de unos disolventes apróticos polares o apolares, a unas temperaturas comprendidas entre -20 y $+110$ °C, de manera preferida entre -10 y $+40$ °C.

Para la preparación de los compuestos conformes al invento de la fórmula general I, en la que R^1 significa $(CH_2)_nNHR^6$, está a disposición fundamentalmente toda la amplitud de elección de los métodos, que son conocidos para un experto en la especialidad, para la aminación reductora.

De manera preferida, los compuestos conformes al invento se preparan según el siguiente procedimiento: La cetona **G** o respectivamente los aldehídos **H** se disuelve(n) en unos disolventes apróticos polares, por ejemplo, THF, y primeramente se mezclan con las correspondientes aminas de la fórmula general NH_2R^6 . Después de la adición de ácido acético glacial, la reacción con unos agentes de reducción adecuados, por ejemplo, con borohidruro de sodio, proporciona los compuestos conformes al invento.

Para la preparación de los compuestos conformes al invento, en los que R^2 significa OH y R^1 significa alquilo de C_{1-8} , en cada caso ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; cicloalquilo de C_{3-10} , saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C_{1-4} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces ($= R^{1a}$), unas cetonas de la fórmula general **G** con unos compuestos orgánicos metálicos de la fórmula general $R^{1a}MgHal$ con Hal = Cl o Br o respectivamente $R^{1a}Li$ mediando enfriamiento a -30 hasta $+10$ °C, en el seno de un disolvente orgánico, por ejemplo, dietil-éter o THF.

Alternativamente, también un yoduro de arilo se puede disponer previamente en el seno de un disolvente orgánico, por ejemplo, THF, reunir, a una temperatura comprendida entre -30 °C y 0 °C, con una solución de cloruro de isopropil-magnesio, y, después de un período de tiempo de agitación de por lo menos 10 min, hacer reaccionar con la cetona de la fórmula general **G** para dar los compuestos de la fórmula general I, en la que R^1 significa arilo.

Los diastereoisómeros, que resultan eventualmente al realizar las síntesis, se pueden separar según unos métodos conocidos por un experto en la especialidad para realizar la separación de diastereoisómeros, p.ej. mediante una cromatografía, en particular en presencia de gel de sílice, en fase normal o en fase inversa. Para realizar la separación de los diastereoisómeros es especialmente adecuada la RP-HPLC (acrónimo de "Reverse Phase High Pressure Liquid Chromatography" = cromatografía de fase líquida a alta presión en fase inversa) (con una fase móvil compuesta de una mezcla de acetonitrilo y agua o de metanol y agua).

Se ha puesto de manifiesto que las sustancias conformes al invento no sólo se fijan al receptor de opioides μ , sino también que ellas inhiben a la absorción renovada de serotonina y noradrenalina. Los agentes inhibidores de la absorción renovada de serotonina y noradrenalina tienen un efecto antidepresivo y ansiolítico, pero son adecuados también para el tratamiento del dolor (Analgesics - from Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley 2002, página 265-284).

Las sustancias conformes al invento se adecuan como sustancias activas farmacéuticas en medicamentos. Un objeto adicional del invento son, por lo tanto, unos medicamentos que contienen por lo menos un derivado sustituido de ciclohexilmetilo conforme al invento, así como eventualmente sustancias aditivas y/o coadyuvantes y/o eventualmente otras sustancias activas adicionales.

Sorprendentemente, también los productos intermedios, en el caso de la síntesis de las amidas, de las amidas secundarias y terciarias, de los productos de Grignard, de los éteres, de las ureas y tioureas, a saber las oximas, los ésteres, las aminas primarias y los alcoholes, muestran ya una actividad, y se adecuan por lo tanto como sustancias activas farmacéuticas en medicamentos.

Los medicamentos conformes al invento contienen, junto a por lo menos un derivado sustituido de ciclohexilmetilo conforme al invento, eventualmente adecuadas sustancias aditivas y/o coadyuvantes, así también materiales de soporte y vehículo, materiales de carga y relleno, disolventes, agentes diluyentes, colorantes y/o agentes aglutinantes, y se pueden administrar como formas medicamentosas líquidas en forma de soluciones para inyección, gotas o zumos, como formas medicamentosas semisólidas en forma de granulados, tabletas, gránulos, parches, cápsulas, emplastos o aerosoles. La elección de las sustancias coadyuvantes etc., así como de las cantidades que se han de emplear de las mismas, depende de si el medicamento se debe de aplicar por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo, sobre la piel, sobre las mucosas o en los ojos. Para la aplicación por vía oral se adecuan formulaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, zumos y jarabes, para la aplicación por vía parenteral, tópica e inhalativa se adecuan soluciones, suspensiones, formulaciones secas fácilmente reconstituibles, así como formulaciones de atomización (espráis). Los derivados sustituidos de ciclohexilmetilo conformes al invento en una formulación de depósito (de liberación controlada), en una forma disuelta o en un emplasto, eventualmente mediando adición de agentes que favorecen la penetración en la piel, constituyen unas formulaciones adecuadas para la aplicación por vía percutánea. Las formas de formulación que son aplicables por vía percutánea pueden liberar de manera retardada a los derivados sustituidos de ciclohexilmetilo conformes al invento. En principio, a los medicamentos conformes al invento se les pueden añadir otras sustancias activas adicionales, que son conocidas para un experto en la especialidad.

La cantidad de la sustancia activa que se ha de administrar al paciente varía en dependencia del peso del paciente, del modo de aplicación, de la indicación y del grado de gravedad de la enfermedad. Usualmente se aplican de 0,005 a 20 mg/kg, de manera preferida de 0,05 a 5 mg/kg, de por lo menos un derivado de ciclohexilmetilo conforme al invento.

En una forma preferida del medicamento, un derivado de ciclohexilmetilo conforme al invento, que está contenido, se presenta como un diastereoisómero y/o enantiómero puro, como un racemato o como una mezcla no equimolar o equimolar de los diastereoisómeros y/o enantiómeros.

Otro objeto del invento es la utilización de un derivado de ciclohexilmetilo conforme al invento para la producción de un medicamento destinado al tratamiento del dolor, en particular de un dolor agudo, neuropático o crónico.

Otro objeto del invento es la utilización de un derivado de ciclohexilmetilo conforme al invento para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de depresiones y/o para la ansiolisis.

Los derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de la fórmula general I se adecuan también para el tratamiento de la incontinencia urinaria, la diarrea, el prurito, el abuso de alcohol y de drogas, la dependencia con respecto de medicamentos y la apatía.

Por lo tanto, también constituye un objeto del invento la utilización de un derivado sustituido de ciclohexilmetilo de la fórmula general I para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de la incontinencia urinaria, la diarrea, el prurito, el abuso de alcohol y de drogas, la dependencia con respecto de medicamentos y la apatía.

De manera especialmente preferida, los derivados sustituidos de ciclohexilmetilo conformes al invento, que se utilizan para la producción de un medicamento destinado al tratamiento del dolor, en particular de un dolor agudo, neuropático o crónico, de depresiones y/o para la ansiolisis, para el tratamiento de la incontinencia urinaria, la diarrea, el prurito, el abuso de alcohol y de drogas, la dependencia con respecto de medicamentos y la apatía, se escogen entre el siguiente conjunto:

- (16) oxima de 4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexanona
 (17) 4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilamina
 (18) oxima de 4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanona
 (19) 4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilamina
 5 (20) oxima de 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanona
 (21) 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilamina
 (22) oxima de 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanona
 (23) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilamina
 (24) oxima de 4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexanona
 10 (25) 4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilamina
 (26) oxima de 4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexanona
 (27) 4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexilamina
 (29) oxima de 4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexano-carbaldehído
 (30) [(4-aminometil-ciclohexil)-fenil-metil]-dimetilamina
 15 (32) oxima de 4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexano-carbaldehído
 (33) [(4-aminometil-ciclohexil)-(4-fluoro-fenil)-metil]-dimetilamina
 (35) oxima de 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexano-carbaldehído
 (36) [(4-aminometil-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetilamina
 (38) oxima de 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexano-carbaldehído
 20 (39) [(4-aminometil-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetilamina
 (41) oxima de 4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexano-carbaldehído
 (42) [(4-aminometil-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetilamina
 (44) oxima de 4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexano-carbaldehído
 (45) [1-(4-aminometil-ciclohexil)-3-fenil-propil]-dimetilamina
 25 (47) oxima de [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetaldehído
 (48) 2-[4-dimetilamino-fenil-metil]-ciclohexil]-etilamina
 (50) oxima de {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acetaldehído
 (51) 2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etilamina
 (53) oxima de {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acetaldehído
 30 (54) 2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etilamina
 (56) oxima de {4-[dimetilamino-(4-cloro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acetaldehído
 (66) 2-{4-[dimetilamino-(4-cloro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etilamina
 (68) oxima de 2-[4-((dimetilamino)(tiofen-2-il)metil)ciclohexil]-acetaldehído
 (69) 2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etilamina
 35 (71) oxima de [4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-acetaldehído
 (72) {1-[4-(2-amino-etil)-ciclohexil]-3-fenil-propil}-dimetilamina
 (111) 4-[dimetilamino-fenil-metil]-ciclohexanol
 (112) 4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol
 (113) 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol
 40 (114) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanol
 (115) 4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexanol
 (116) 4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexanol
 (117) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-metanol
 (118) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metanol
 45 (119) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metanol
 (120) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-metanol
 (121) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metanol
 (122) [4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-metanol
 (123) éster etílico de ácido [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexiliden]-acético
 50 (124) éster etílico de ácido [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acético
 (125) 2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etanol
 (126) éster etílico de ácido {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiliden}-acético
 (127) éster etílico de ácido {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acético
 (128) 2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etanol
 55 (129) éster etílico de ácido {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiliden}-acético
 (130) éster etílico de ácido {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acético
 (131) 2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etanol
 (132) éster etílico de ácido 3-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acrílico
 (133) éster etílico de ácido 3-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-propiónico
 60 (134) 3-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-propan-1-ol
 (135) éster etílico de ácido 3-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acrílico
 (136) éster etílico de ácido 3-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-propiónico
 (137) 3-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-propan-1-ol
 (138) éster etílico de ácido 3-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acrílico
 65 (139) éster etílico de ácido 3-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-propiónico
 (140) 3-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-propan-1-ol

- (141) éster etílico de ácido 3-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-acrílico
(142) éster etílico de ácido 3-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-propiónico
(143) 3-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-propan-1-ol
5 (73) 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-(naftalen-1-il)urea
(74) hidrocloreuro de 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea
(75) hidrocloreuro de 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-(3(trifluorometil)fenil)urea
(76) hidrocloreuro de 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-(2-nitrofenil)urea
(77) hidrocloreuro de 1-(3-bromo-fenil)-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea
(78) hidrocloreuro de 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-fenil-urea
10 (79) 1-bencil-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea
(80) 1-ciclohexil-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea
(81) 1-(4-bromo-fenil)-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea
(82) 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-(4-metoxi-fenil)urea
(83) hidrocloreuro de N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanamina
15 (84) hidrocloreuro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-fenetil-ciclohexanamina
(85) dihidrocloreuro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-(3-fenil-propil)ciclohexanamina
(86) hidrocloreuro de N-bencil-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanamina
(87) hidrocloreuro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-(4-fenil-butil)ciclohexanamina
(88) hidrocloreuro de N-(1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanamina
20 (89) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-4-metoxi-bencenamina
(90) dihidrocloreuro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-(4-metoxi-bencil)ciclohexanamina
(91) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-fluoro-bencil)ciclohexanamina
(92) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-bencenamina
(93) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-2-etil-butanamida
25 (94) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-benzamida
(95) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(3-fenil-propil)-acetamida
(96) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-fenil-acetamida
(97) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-fenil-butil)-propionamida
(98) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-fenil-butil)-acetamida
30 (99) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida
(100) hidrocloreuro de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-acetamida
(101) hidrocloreuro de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-2-etil-butanamida
(102) hidrocloreuro de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-butiramida
(103) hidrocloreuro de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-4-fluoro-benzamida
35 (104) hidrocloreuro de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-benzamida
(105) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-2-etil-N-fenil-butanamida
(106) hidrocloreuro de 4-cloro-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-bencenosulfonamida
(107) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-4-metoxi-bencenosulfonamida
(108) hidrocloreuro de 4-terc.-butil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-bencenosulfonamida
40 (109) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-2-nitro-bencenosulfonamida
(110) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-bencenosulfonamida
(144) hidrocloreuro de 4-(benciloxi)ciclohexil)-N,N-dimetil(fenil)metanamina
(145) hidrocloreuro de 4-(4-fluoro-benciloxi)ciclohexil)-N,N-dimetil(fenil)metanamina
(146) hidrocloreuro de trans-N,N-dimetil(4-fenetil-ciclohexil)(fenil)metanamina
45 (147) hidrocloreuro de 1-bencil-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanol
(148) hidrocloreuro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-1-(4-fluoro-bencil)ciclohexanol
(149) 1-(2,5-dimetoxi-fenil)-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanol
(150) 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)ciclohexanol
(151) 4-(dimetilamino-fenil-metil)-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-ciclohexanol
50 (152) 1-bencil-4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol
(153) 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-1-fenetil-ciclohexanol
(154) 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-1-pentil-ciclohexanol
(155) 1-(3,5-dicloro-fenil)-4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol
(156) 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-1-(3-metoxi-bencil)-ciclohexanol
55 (157) 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]ciclohexanol
(158) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-fenil-ciclohexanol
(159) 1-bencil-4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanol
(160) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)ciclohexanol
(161) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-o-tolil-ciclohexanol
60 (162) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol
(163) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-fenetil-ciclohexanol
(164) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanol
(165) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-p-tolil-ciclohexanol
(166) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexanol
65 (167) 1-butil-4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanol
(168) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-hexil-ciclohexanol

- (169) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-pentil-ciclohexanol (diastereoisómero más polar)
 (170) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-pentil-ciclohexanol (diastereoisómero menos polar)
 (171) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanol
 (172) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(4-fluoro-bencil)-ciclohexanol
 5 (173) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(3-metoxi-bencil)-ciclohexanol
 (174) 2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)-ciclohexil-amino)-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo (diastereoisómero más polar)
 (175) 2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)-ciclohexil-amino)-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo (diastereoisómero menos polar)
 10 (176) N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-metoxi-bencil)-acetamida
 (177) N-(1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-acetamida (diastereoisómero más polar)
 (178) N-(1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-acetamida (diastereoisómero menos polar)
 15 (179) N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-fluoro-bencil)-acetamida
 (180) N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-fenil-butiramida
 (181) N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-butiramida
 (182) N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-acetamida
 (183) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
 20 (184) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
 (185) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-4-propil-benzamida
 (186) 3-ciano-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-benzamida
 (187) 3-cloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
 (188) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
 25 (189) 3,4-dicloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
 (190) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 (191) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
 (192) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida
 (193) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico
 30 (194) 3,5-dicloro-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-benzamida
 (195) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
 (196) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2,4,5-trifluoro-benzamida
 (197) 3-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
 (198) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-4-metil-benzamida
 35 (199) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-3-metoxi-benzamida
 (200) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-3,3-dimetil-butiramida
 (201) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-terc.-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
 (202) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2,4-dimetoxi-benzamida
 (203) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3-trifluorometil-benzamida
 40 (204) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-3,5-difluoro-benzamida
 (205) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
 (206) 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida
 (207) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-metoxi-benzamida
 (208) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-metilsulfanil-nicotinamida
 45 (209) 3,4-dicloro-N-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-benzamida
 (210) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero más polar)
 (211) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
 (212) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-3,4,5-trimetoxi-benzamida
 50 (213) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-etilsulfanil-nicotinamida
 (214) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
 (215) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-fenoxi-propionamida (diastereoisómero menos polar)
 (216) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2,4-dimetoxi-benzamida
 (217) 4-terc.-butil-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
 55 (218) 2-(4-cloro-fenil)sulfanil)-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-nicotinamida
 (219) 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-acetamida
 (220) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-p-toliloxi-nicotinamida
 (221) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)-tiofeno-2-carboxílico
 60 (222) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-fenoxi-propionamida (diastereoisómero más polar)
 (223) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-terc.-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
 (224) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
 (225) 5-bromo-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-nicotinamida
 (226) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido naftil-1-carboxílico
 65 (227) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero menos polar)

- (228) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3,3-dimetil-butiramida (diastereoisómero más polar)
- (229) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-furano-3-carboxílico
- (230) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-fenoxi-propionamida
- 5 (231) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico
- (232) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-furano-3-carboxílico
- (233) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico
- (234) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-fenil-butiramida (diastereoisómero menos polar)
- (235) 5-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-nicotinamida
- 10 (236) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido adamantano-1-carboxílico
- (237) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
- (238) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico
- (239) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-carboxílico
- 15 (240) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-fenil-acetamida
- (241) 3-cloro-N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-benzamida
- (242) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-4-metil-benzamida
- (243) 3,5-dicloro-N-[4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-benzamida
- (244) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2,3,6-trifluoro-benzamida
- 20 (245) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (diastereoisómero menos polar)
- (246) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3,3-dimetil-butiramida (diastereoisómero menos polar)
- (247) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-terc.-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- (248) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-3-metil-benzamida
- (249) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico (diastereoisómero más polar)
- 25 (250) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-fenil-butiramida (diastereoisómero más polar)
- (251) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-butiramida
- (252) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 3-cloro-4-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico
- (253) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico
- (254) 2-benciloxi-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida
- 30 (255) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-tiofen-2-il-acetamida
- (256) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico
- (257) 2-(4-cloro-fenoxi)-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-nicotinamida
- (258) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-4-fluoro-benzamida
- (259) 5-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-nicotinamida
- 35 (260) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-bromo-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- (261) 3-ciano-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
- (262) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-4-fluoro-benzamida
- (263) 3-bromo-N-[4-(dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-benzamida
- (264) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
- 40 (265) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 2,5-dimetil-furano-3-carboxílico
- (266) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
- (267) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-carboxílico
- (268) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-bromo-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- (269) 3-cloro-N-[4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-4-fluoro-benzamida
- 45 (270) 3,4-dicloro-N-[4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-benzamida
- (271) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2,4,5-trifluoro-benzamida
- (272) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido ciclohexanocarboxílico
- (273) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-fenil-butiramida
- (274) 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]acetamida
- 50 (275) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3-nitro-benzamida
- (276) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-2,5-difluoro-benzamida
- (277) 3-bromo-N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-benzamida
- (278) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2,6-difluoro-benzamida
- (279) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2,5-dimetil-furano-3-carboxílico
- 55 (280) 3-cloro-N-[4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-4-fluoro-benzamida
- (281) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-5-fluoro-2-trifluorometil-benzamida
- (282) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
- (283) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico
- 60 (284) 2-(4-cloro-fenoxi)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida
- (285) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-furano-3-carboxílico
- (286) 2-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
- (287) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2,6-dimetoxi-benzamida
- (288) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido ciclopentanocarboxílico
- 65 (289) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-carboxílico
- (290) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico

- (291) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-tiofen-2-il-acetamida
(292) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
(293) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
5 (294) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3,4-difluoro-benzamida (diastereoisómero menos polar)
(295) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-3,3-dimetil-butiramida
(296) 2-bromo-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
(297) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2,2-difenil-acetamida
(298) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3,3-dimetil-butiramida
(299) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-metilsulfanil-nicotinamida
10 (300) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2,6-dimetoxi-benzamida
(301) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-3,3-dimetil-butiramida
(302) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
(303) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
(304) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenoxi-propionamida
15 (305) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-metoxi-benzamida
(306) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenil-acetamida
(307) 3-bromo-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
(308) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
(309) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-3,3-dimetil-butiramida
20 (310) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-etilsulfanil-nicotinamida
(311) 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
(312) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2,2-difenil-acetamida
(313) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2,6-difluoro-benzamida
(314) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
25 (315) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-metilsulfanil-nicotinamida
(316) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-tiofen-2-il-acetamida
(317) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-metil-benzamida (diastereoisómero menos polar)
(318) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
(319) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero más polar)
30 (320) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida
(321) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenil-butiramida
(322) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-3,3-dimetil-butiramida
(323) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenoxi-propionamida
(324) 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
35 (325) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-metil-benzamida (diastereoisómero más polar)
(326) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero menos polar)
(327) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
(328) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico
40 (329) 3,5-dicloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
(330) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
(331) 3-cloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
(332) N-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenoxi-propionamida (diastereoisómero más polar)
(333) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero más polar)
45 (334) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (diastereoisómero más polar)
(335) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
(336) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (diastereoisómero menos polar)
50 (337) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-p-toliloxi-nicotinamida
(338) 2,4,6-tricloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
(339) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
(340) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (diastereoisómero menos polar)
55 (341) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenoxi-propionamida (diastereoisómero menos polar)
(342) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-metil-butiramida (diastereoisómero más polar)
(343) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-tiofen-2-il-acetamida
(344) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
60 (345) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
(346) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenoxi-propionamida
(347) 3-ciano-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]benzamida
(348) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero menos polar)
(349) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida
65 (350) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida
(351) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-etilsulfanil-nicotinamida

- (352) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-p-toliloxi-nicotinamida (diastereoisómero más polar)
- (353) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
- (354) 2-cloro-N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-benzamida
- (355) 2-cloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida
- 5 (356) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-4-propil-benzamida
- (357) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3,4-difluoro-benzamida (diastereoisómero más polar)
- (358) 3-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
- (359) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-tiofen-2-il-acetamida
- (360) 2-(4-cloro-fenoxi)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida (diastereoisómero menos polar)
- 10 (361) 2,4-dicloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
- (362) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3-metil-benzamida
- (363) 2-bromo-N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-benzamida
- (364) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-3-trifluorometil-benzamida
- 15 (365) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
- (366) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-terc.-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- (367) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)-tiofeno-2-carboxílico
- (368) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-metoxi-benzamida
- 20 (369) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-3-trifluorometil-benzamida
- (370) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
- (371) 3,5-dicloro-N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-benzamida
- (372) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
- 25 (373) {4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
- (374) 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida
- (375) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 4-bromo-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- 30 (376) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
- (378) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-metil-butiramida (diastereoisómero menos polar)
- (379) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
- (380) [4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)ciclohexilmetil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
- (381) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-metilsulfanil-nicotinamida
- 35 (382) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-p-toliloxi-nicotinamida
- (383) 2-(4-cloro-fenoxi)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida (diastereoisómero más polar)
- (384) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-metil-benzamida
- (385) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
- (386) 5-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida
- 40 (387) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-metil-butiramida
- (388) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-etilsulfanil-nicotinamida
- (389) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-p-toliloxi-nicotinamida (diastereoisómero menos polar)
- (390) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 4-bromo-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- (391) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenoxi-propionamida
- 45 (392) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3,5-dinitro-benzamida
- (393) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-3-metoxi-benzamida
- (394) 2-bromo-N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-benzamida
- (395) 2-bromo-N-{2-[4-(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil-benzamida
- (396) 2-bromo-N-{2-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
- 50 (397) 3-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida (diastereoisómero más polar)
- (398) 3-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida (diastereoisómero menos polar)
- (399) 3-cloro-N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
- (400) 3-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida (diastereoisómero menos polar)
- 55 (401) 3-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida (diastereoisómero más polar)
- (402) 2-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
- (403) 2-cloro-N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
- (404) 2-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
- (405) 4-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
- 60 (406) 4-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
- (407) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-4-fluoro-benzamida
- (408) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-4-fluoro-benzamida
- (409) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-4-fluoro-benzamida
- (410) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-fluoro-benzamida
- 65 (411) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-fluoro-benzamida
- (412) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-3-metil-benzamida

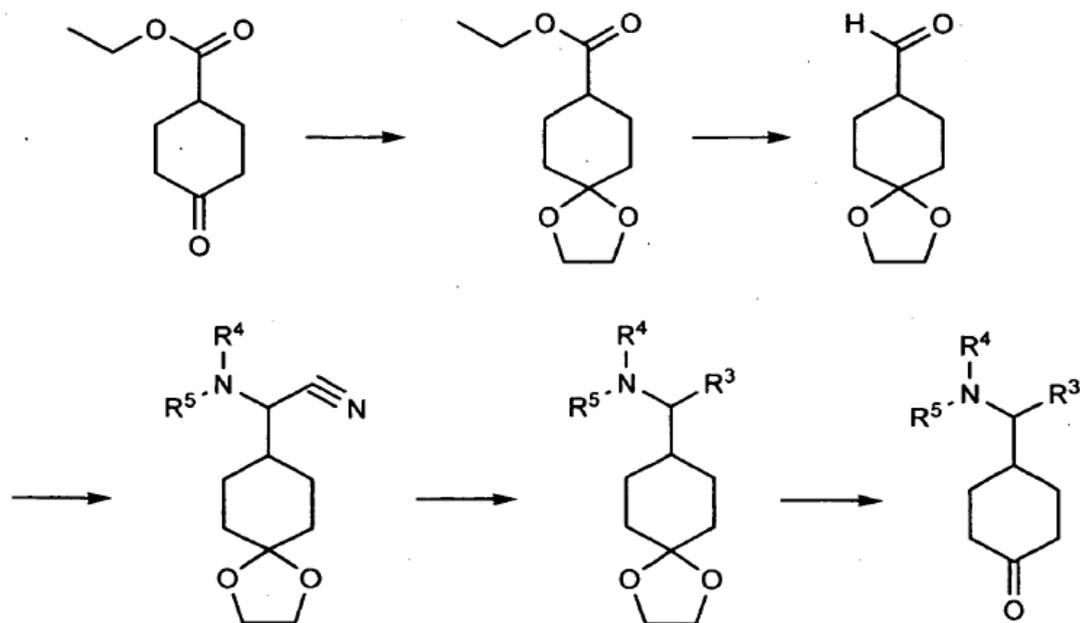
- (413) 2,6-dicloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
(414) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-metoxi-benzamida
(415) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-benzamida
5 (416) 3,4-dicloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
(417) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-metil-benzamida (diastereoisómero más polar)
(418) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-metil-benzamida (diastereoisómero menos polar)
(419) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2-metil-benzamida
(420) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-metil-benzamida
(421) 4-ciano-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
10 (422) 3-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida (diastereoisómero más polar)
(423) 3-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida (diastereoisómero menos polar)
(424) 3-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
(425) 2-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
15 (426) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-4-fluoro-benzamida
(427) N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-fluoro-benzamida
(428) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-2-fluoro-benzamida
(429) N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-3-metil-benzamida
(430) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-3-metil-benzamida
20 (431) 2,6-dicloro-N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
(432) N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-benzamida
(433) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-3,5-difluoro-benzamida
(434) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-3,5-difluoro-benzamida
(435) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-3,5-difluoro-benzamida
25 (436) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2,4-difluoro-benzamida
(437) 2,4-dicloro-N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-5-fluoro-benzamida
(438) 2,4-dicloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-5-fluoro-benzamida (diastereoisómero más polar)
(439) 2,4-dicloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-5-fluoro-benzamida (diastereoisómero menos polar)
30 (440) 2,4-dicloro-N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-5-fluoro-benzamida
(441) 2-cloro-N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-nicotinamida
(442) (2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-amida de ácido naftaleno-2-carboxílico
(443) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-4-propil-benzamida
35 (444) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-3,4-difluoro-benzamida
(445) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-3,4-difluoro-benzamida
(446) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-3,4-difluoro-benzamida
(447) N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-3-metoxi-benzamida
(448) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2,2-difenil-acetamida
40 (449) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
(450) 2-benciloxi-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-acetamida
(451) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-fenil-acetamida
(452) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico
(453) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida
45 (454) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida
(455) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2-fenil-butiramida
(456) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-2-fenil-butiramida
(457) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico
(458) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-4-nitro-benzamida
50 (459) 3-bromo-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
(460) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2,3,4,5,6-pentafluoro-benzamida
(461) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2,6-difluoro-benzamida
(462) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2,6-difluoro-benzamida
(463) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
55 (464) (2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
(465) {2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
(466) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-metilsulfanil-nicotinamida
(467) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
(468) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-carboxílico
60 (469) {2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico
(470) 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-nicotinamida (diastereoisómero más polar)
65 (471) 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-nicotinamida (diastereoisómero menos polar)

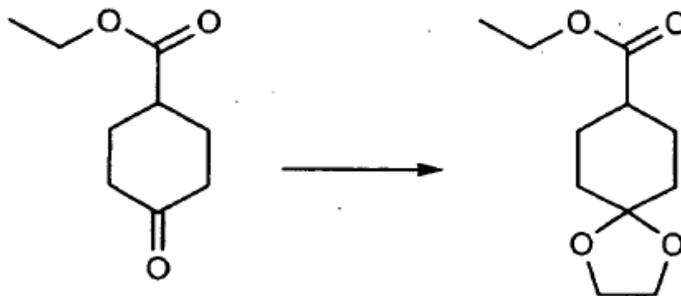
- 5
10
15
20
25
30
35
- (472) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido benzo[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
 - (473) 5-bromo-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-nicotinamida
 - (474) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
 - (475) (2-[4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-etil)-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
 - (476) {2-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
 - (477) 3-ciano-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
 - (478) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2,4-dimetoxi-benzamida
 - (479) 2-cloro-N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-benzamida
 - (480) N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-4-fluoro-benzamida
 - (481) N-(2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)etil)-4-fluoro-benzamida
 - (482) N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-2-fluoro-benzamida
 - (483) N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-3-metil-benzamida
 - (484) N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-2-metoxi-benzamida
 - (485) N-(2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)etil)-3,5-dimetoxi-benzamida
 - (486) N-((4-((dimetilamino)(3-fluoro-fenil)metil)ciclohexil)metil)-2,6-dimetoxi-benzamida
 - (487) N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-2,4-difluoro-benzamida
 - (488) N-((4-((dimetilamino)(tiofen-2-il)metil)ciclohexil)metil)-3-metoxi-benzamida
 - (489) N-((4-((dimetilamino)(tiofen-2-il)metil)ciclohexil)metil)-3,4,5-trimetoxi-benzamida
 - (490) 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)ciclohexanol
 - (491) N-ciclohexil-2-(4-(2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)etil)ciclohexil)-acetamida
 - (492) N-(3-metoxi-fenil)-2-(4-(2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)etil)ciclohexil)-acetamida
 - (493) N-(4-metoxi-fenil)-2-(4-(piperidin-1-il(p-tolil)metil)ciclohexilideno)-acetamida
 - (494) N-fenetil-2-(4-(piperidin-1-il(p-tolil)metil)ciclohexilideno)-acetamida
 - (495) 2-(4-(2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)etil)ciclohexilideno)-N-(piridin-2-il-metil)-acetamida
 - (496) N-bencil-N-metil-2-(4-(piperidin-1-il(p-tolil)metil)ciclohexilideno)-acetamida
 - (497) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico
 - (498) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico
 - (499) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico
 - (500) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 3-ciclopropilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico
 - (501) {2-[4-[1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 3-metoximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico

Ejemplos

Síntesis de las ciclohexanonas utilizadas

40 Las ciclohexanonas constituyen el punto de partida para derivatizaciones posteriores. Las cetonas se obtuvieron por la vía descrita más abajo en una síntesis de múltiples etapas a partir del éster etílico de ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico, que es obtenible comercialmente. Los rendimientos de los compuestos preparados no están optimizados. Ninguna temperatura ha sido corregida.



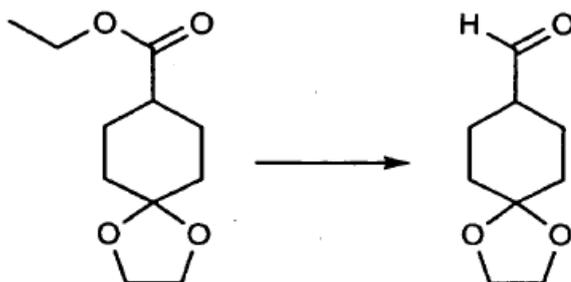
Éster etílico de ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxílico 1

El éster etílico de ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico (52,8 g, 0,31 moles, de Merck, n° de encargo 814249), etilenglicol (67,4 g, 1,08 moles) y ácido p-tolueno-sulfónico (0,7 g) en tolueno (160 ml) se agitaron durante 20 h a la TA, la solución de reacción se vertió en dietil-éter (300 ml) y se lavó con agua, con una solución de hidrógeno-carbonato de sodio y con una solución de cloruro de sodio. La solución se secó (sobre Na₂SO₄), se concentró por evaporación en vacío y el líquido incoloro remanente se elaboró ulteriormente sin más purificación.

Rendimiento: 66,5 g (100 %)

¹H-RMN (CDCl₃): 1,24 (t, 3 H); 1,53 (m, 2 H); 1,76 (m, 4 H); 1,92 (m, 2 H); 2,31 (m, 1 H); 3,91 (s, 4 H); 4,11 (q, 2 H).

¹³C-RMN (CDCl₃): 14,28 (q); 26,32 (t); 33,76 (t); 41,59 (d); 60,14 (t); 64,21 (t); 107,90 (d); 174,77 (s).

1,4-Dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbaldehído 2

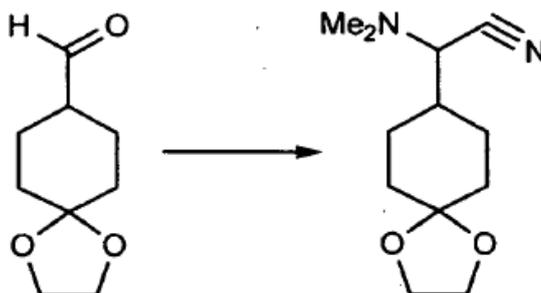
Una solución del éster etílico de ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxílico 1 (32,13 g 150 mmol) en tolueno absoluto (160 ml) se mezcló a -70 hasta -65 °C, bajo argón, gota a gota con hidruro de diisobutil-aluminio (solución 1,5 M en tolueno, 102 ml, 153 mmol) y se agitó durante 30 min. A continuación, la tanda se sofocó a -70 hasta -60 °C mediante adición de metanol (80 ml). La solución de reacción se calentó a la TA, se mezcló con una solución saturada de cloruro de sodio (100 ml) y la solución de reacción se filtró con succión a través de tierra de infusorios.

La tierra de infusorios se lavó dos veces con acetato de etilo, la solución acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación en vacío.

Rendimiento: 24,01 g (94 %), aceite de color amarillo

¹H-RMN (CDCl₃): 1,54 (m, 2 H); 1,74 (m, 4 H); 1,91 (m, 2 H); 2,21 (m, : 1 H); 3,91 (s, 4 H); 9,60 (s, 1 H).

¹³C-RMN (CDCl₃): 23,35 (t); 33,37 (t); 48,18 (d); 64,30 (t); 107,89 (d); 203,51 (s).

Dimetilamino-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-acetonitrilo 3

A una mezcla de ácido clorhídrico 4 N (37 ml) y metanol (22 ml), mediando enfriamiento con hielo, se le añadieron una solución acuosa al 40 % de dimetil-amina (85 ml, 0,67 moles), 1,4-dioxa-espiro-[4.5]decano-8-carbaldehído 2 (240 g, 0,141 moles) y cianuro de potasio (22,05 g, 0,338 moles). La mezcla se agitó durante 4 días a la temperatura ambiente y a continuación, después de haber añadido agua (80 ml), se extrajo con dietil-éter (4 x 100 ml.). La fase

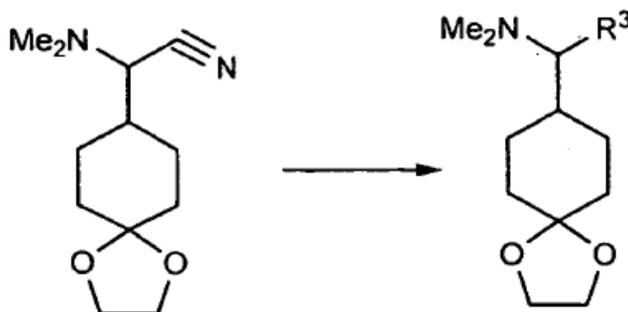
orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporación en vacío y el producto se obtuvo como un material sólido de color blanco.

Rendimiento: 25,2 g (81 %)

Punto de fusión: 48-51 °C

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,23 - 2,03 (m, 9 H); 2,28 (s, 6 H); 3,16 (d, 1 H); 3,93 (m, 4 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 26,67 (t); 27,93 (t); 33,87 (t); 36,94 (d); 41,90 (q); 64,30 (t); 64,36 (t); 108,33 (d); 115,94 (s).



10 **[[1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-fenil-metil]-dimetilamina 4 ($\text{R}^3 = \text{fenilo}$)**

Una solución al 25 % de cloruro de fenil-magnesio (144 ml, 262,5 mmol) en THF, bajo argón y mediando enfriamiento con hielo, se mezcló gota a gota con una solución del aminonitrilo **3** (23,56 g, 105 mmol) en THF absoluto (100 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. Para realizar la elaboración de la mezcla de reacción, mediando enfriamiento con hielo, se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml), y se extrajo con dietil-éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sobre Na_2SO_4) y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 28,9 g (100 %).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 27,05; 28,13; 34,48; 34,57; 36,94 (C_8); 41,64 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 64,15; 74,33 (CH); 109,02 (C_5); 126,70 (C_{arom}); 127,49 (C_{arom}); 129,12 (C_{arom}); 136,57 (C_{arom}).

20 **[[1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-4-fluoro-fenil-metil]-dimetilamina 5 ($\text{R}^3 = 4\text{-fluoro-fenilo}$)**

Una solución 1 M de bromuro de 4-fluoro-fenil-magnesio en THF (220 ml, 220 mmol), bajo argón y mediando enfriamiento con hielo, se mezcló gota a gota con una solución del aminonitrilo **3** (19,89 g, 88 mmol) en THF absoluto (160 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. Para realizar la elaboración de la mezcla de reacción, mediando enfriamiento con hielo, se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con dietil-éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sobre Na_2SO_4) y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 31 g (> 100 %).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 26,68 (t); 28,11 (t); 34,43 (t); 34,55 (t); 37,37 (d); 41,68 (q); 64,12 (t); 73,65 (d); 108,88 (d); 114,23 (d); 114,44 (d); 130,27; 130,35; 132,43; 160,36 (s); 162,78 (s).

30 **[[1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-fluoro-fenil-metil]-dimetilamina 6 ($\text{R}^3 = 3\text{-fluoro-fenilo}$)**

Una solución 1 M de bromuro de 3-fluoro-fenil-magnesio en THF (208 ml, 208 mmol), bajo argón y mediando enfriamiento con hielo, se mezcló gota a gota con una solución del aminonitrilo **3** (23,45 g, 104 mmol) en THF absoluto (100 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. Para realizar la elaboración de la mezcla de reacción, mediando enfriamiento con hielo, se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml), y se extrajo con dietil-éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 30,33 g (99 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,12 (m, 1 H); 1,26 (m, 1 H); 1,46 - 1,81 (m, 7 H); 2,10 (s, 6 H); 3,10 (d, 1 H); 3,90 (m, 4 H); 6,85 (m, 3 H); 7,27 (m, 1 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 26,80 (t); 28,08 (t); 34,48 (t); 34,45 (t); 34,59 (t); 37,26 (d); 41,71 (q); 64,19 (t); 74,04 (t); 108,91 (d); 113,51 (d); 113,71 (d); 115,52 (d); 115,72 (d); 124,83 (d); 128,82 (d); 128,90 (d); 139,66 (s); 161,15 (s); 163,58 (s).

45 **[[4-Cloro-fenil)-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metil]-dimetilamina 7 ($\text{R}^3 = 4\text{-cloro-fenilo}$)**

Una solución 1 M de bromuro de 4-cloro-fenil-magnesio en éter (200 ml, 200 mmol), bajo argón y mediando enfriamiento con hielo, se mezcló gota a gota con una solución del aminonitrilo **3** (22,43 g, 100 mmol) en éter absoluto (100 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. Para realizar la elaboración de la mezcla de reacción, mediando enfriamiento con hielo, se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con dietil-éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 30,9 g (100 %).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 26,65 (t); 28,11 (t); 34,46 (t); 34,60 (t); 37,28 (d); 41,76 (q); 64,17 (t); 73,80 (d); 108,88 (s); 127,72 (d); 129,53 (d); 132,39 (d); 135,33 (d).

[(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-tiofen-2-il-metil]-dimetilamina 8 (R³ = 2-tienilo)

Una solución 1 M de bromuro de tiofen-2-il-magnesio en THF (20 ml, 20 mmol), bajo argón y mediando enfriamiento con hielo, se mezcló gota a gota con una solución del aminonitrilo **3** (2,24 g, 10 mmol) en THF absoluto (10 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. Para realizar la elaboración de la mezcla de reacción, mediando enfriamiento con hielo, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y agua (10 ml), y se extrajo con dietil-éter (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 2,8 g (100 %).

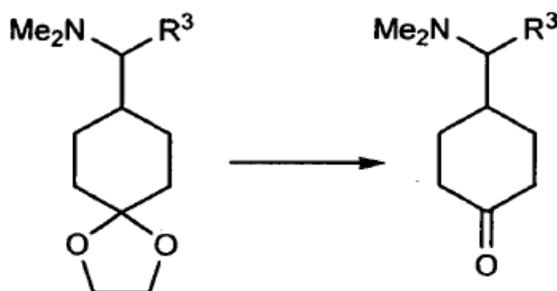
¹³C-RMN (CDCl₃): 27,72 (t); 27,88 (t); 34,27 (t); 39,28 (d); 41,10 (q); 64,11 (t); 68,89 (d); 108,88 (s); 123,55 (d); 125,88 (d); 127,53 (d); 139,50 (s).

[1-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-fenil-propil]-dimetilamina 9 (R³ = fenetilo)

Una solución 1 M de cloruro de fenil-etil-magnesio en THF (242 ml, 242 mmol), bajo argón y mediando enfriamiento con hielo, se mezcló gota a gota con una solución del aminonitrilo **3** (21,93 g, 97 mmol) en THF absoluto (180 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. Para realizar la elaboración de la mezcla de reacción, mediando enfriamiento con hielo, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml), y se extrajo con dietil-éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 34 g (> 100 %).

¹³C-RMN (CDCl₃): 27,43 (t); 28,95 (t); 29,42 (t); 34,82 (t); 35,40 (t); 38,76 (d); 41,16 (q); 64,17 (t); 67,41 (d); 108,86 (s); 125,41 (d); 127,66 (d); 128,11 (d); 142,69 (s).

**4-(Dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexanona 10 (R³ = fenilo)**

El cetal **4** (28,9 g, 0,105 moles) se disolvió en agua (44 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (64 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con dietil-éter (2 x 100 ml), la fase acuosa se ajustó a carácter alcalino con NaOH 5 N mediando enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó y se concentró por evaporación. La cetona se aisló como un aceite incoloro.

Rendimiento: 18,2 g (75 %)

¹H-RMN (CDCl₃): 1,20 (1 H, m); 1,33 (1 H, m); 1,74 (1 H, m); 2,17 (6 H, s, N(CH₃)₂); 2,70 (6 H, m); 3,10 (1 H, d, C_β-H); 7,07 (2 H, m, C_{arom}-H); 7,23 (3 H, m, C_{arom}-H).

¹³C-RMN (CDCl₃): 29,13; 30,56; 36,90 (C₄); 40,61; 40,82; 41,89 (N(CH₃)₂); 73,79 (CH); 127,05 (C_{arom}); 127,67 (C_{arom}); 129,00 (C_{arom}); 136,13 (C_{arom}); 211,79 (C=O).

4-[Dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanona 11 (R³ = 4-fluoro-fenilo)

El producto bruto del cetal **5** (26 g, 88 mmol) se disolvió en agua (40 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (59 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. La mezcla de reacción se extrajo con dietil-éter (2 x 100 ml), la fase acuosa se ajustó a carácter alcalino con NaOH 5 N mediando enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 21,36 g (98 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 28,90 (t); 30,48 (t); 37,00 (t); 40,49 (t); 40,72 (t); 41,79 (q); 72,98 (d); 114,42 (d); 114,62 (d); 130,20 (d); 130,28 (d); 131,88 (s); 160,50 (s); 162,93 (s); 211,44 (s).

4-[Dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanona 12 (R³ = 3-fluoro-fenilo)

El cetal **6** (30,3 g, 103 mmol) se disolvió en agua (44 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (64 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con dietil-éter (2 x 100 ml), la fase acuosa se ajustó a carácter alcalino con NaOH 5 N mediando enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó y se concentró por evaporación. La cetona se aisló como un material sólido incoloro.

Rendimiento: 22,4 g (87 %)

Punto de fusión: 72-75 °C

¹³C-RMN (CDCl₃): 28,97 (t); 30,44 (t); 36,90 (t); 40,52 (t); 40,75 (t); 41,82 (q); 73,37 (d); 113,84; 114,06; 115,42; 115,62; 124,71; 129,03; 129,11; 139,00; 139,06; 161,16; 163,60; 211,40 (s).

4-[(4-Cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanona 13 (R³ = 4-cloro-fenilo)

El cetal **7** (30,98 g, 100 mmol) se disolvió en agua (44 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (64 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con dietil-éter (2 x 100 ml), la fase acuosa se ajustó a carácter alcalino con NaOH 5 N mediando enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó y se concentró por evaporación. La cetona se aisló como un aceite.

Rendimiento: 21,9 g (82 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 28,88 (t); 30,45 (t); 36,89 (t); 40,49 (t); 40,74 (t); 41,83 (q); 73,12 (d); 127,87 (d); 130,16 (d); 132,75 (d); 134,70 (s); 211,35 (s).

4-(Dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexanona 14 (R³ = 2-tienilo)

El cetal **8** (2,80 g, 10 mmol) se disolvió en agua (4,4 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (6,4 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con dietil-éter (2 x 10 ml), la fase acuosa se ajustó a carácter alcalino con NaOH 5 N mediando enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml), se secó y se concentró por evaporación. La cetona se aisló como un aceite.

Rendimiento: 1,79 g (75 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 30,02,(t); 30,18 (t); 38,84 (t); 40,29 (t); 39,28 (d); 41,17 (q); 68,24 (d); 123,88 (d); 126,01 (d); 126,34 (d); 138,77 (d); 211,49 (s).

4-(1-Dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexanona 15 (R³ = fenetilo)

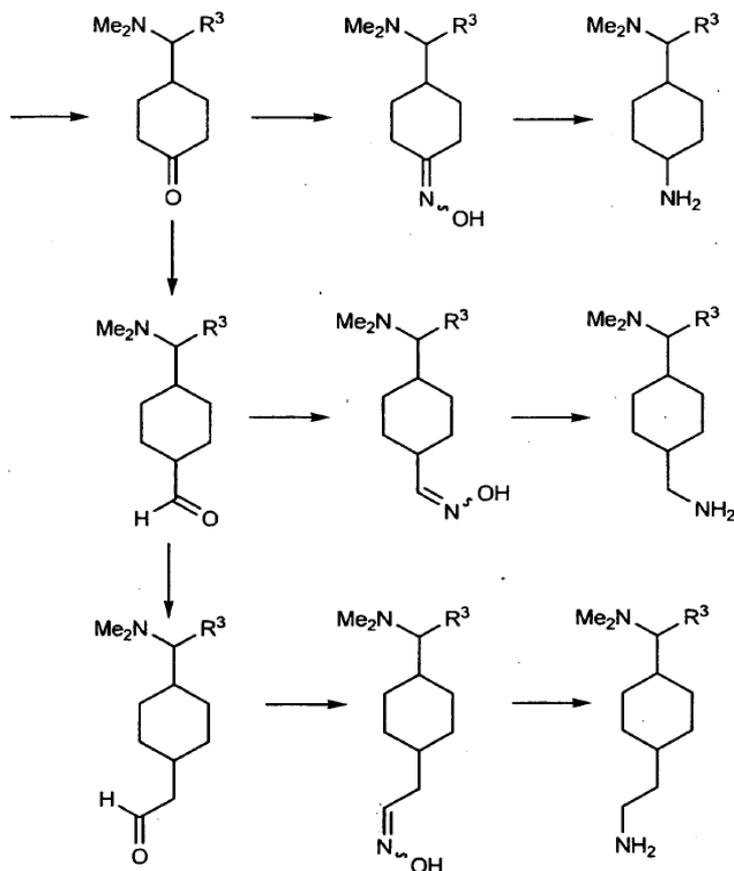
El producto bruto del cetal **9** (29,6 g, 97 mmol) se disolvió en agua (44 ml), se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (64 ml) y se agitó durante 20 h a la TA. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con dietil-éter (2 x 100 ml), la fase acuosa se ajustó a carácter alcalino con NaOH 5 N mediando enfriamiento con hielo, se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó y se concentró por evaporación. La cetona se aisló como un aceite incoloro.

Rendimiento: 16,9 g (58 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 29,40 (t); 30,02 (t); 30,97 (t); 35,34 (t); 38,71 (t); 40,79 (t); 41,01 (t); 41,23 (q); 66,65 (d); 125,66 (d); 128,12 (d); 128,19 (d); 142,27 (s); 211,70 (s).

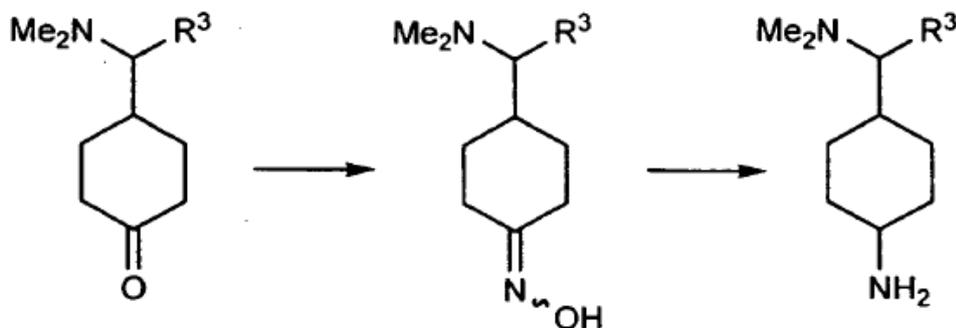
Síntesis de los amino-, aminometil- y aminoetil-ciclohexilos

A partir de los derivados de la ciclohexanona se pueden obtener seguidamente las correspondientes aminas mediante una sencilla transformación.



Síntesis de los amino-ciclohexanos ($R^1 = (CH_2)_nNH_2$, $n = 0$)

Los amino-ciclohexanos se prepararon mediante unas reacciones de dos etapas a partir de las ciclohexanonas correspondientemente sustituidas con hidroclicloruro de hidroxilamina y subsiguiente desdoblamiento con hidruro de litio y aluminio.



5

Oxima de 4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexanona 16 ($R^3 = \text{fenilo}$)

La cetona **10** (9,25 g, 40 mmol) y el hidroclicloruro de hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (150 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (28 g) y se agitó a la TA durante una noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró por evaporación y el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

10

Rendimiento: 9,54 g (97 %)

Punto de fusión: 110-115 °C (cristales incoloros)

15

^{13}C -RMN (CDCl_3): 23,53; 23,70; 27,87; 29,04; 29,48; 30,70; 31,26; 31,40; 37,89 (C_4); 42,02 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 74,36 (CH); 126,87 (C_{arom}); 127,56 (C_{arom}); 129,09 (C_{arom}); 136,57 (C_{arom}); 160,12 (C=N-O).

4-(Dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilamina 17 ($R^3 = \text{fenilo}$)

El THF absoluto (400 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH_4 (2,92 g, 77 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **16** (9,5 g, 38,5 mmol), disuelta en THF (90 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (100 ml) y la solución se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con THF. El THF se eliminó en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporación y el residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice (300 g) con MeCN/MeOH/ NH_4Cl 0,5 M (9 : 1 : 1).

20

25

Las fracciones individuales se disolvieron en agua y en cloruro de metileno, se ajustaron a carácter alcalino con amoníaco y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (dos veces).

Rendimiento total: 6,33 g (71 %), aceite

30

^{13}C -RMN (CDCl_3): 24,22; 24,80; 28,24; 29,96; 32,39; 32,45; 36,03; 36,58; 36,79; 37,93 (C_4); 41,33; 41,89 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 47,42; 50,85; 71,95; 75,22 (CH); 126,52 (C_{arom}); 127,29 (C_{arom}); 127,33 (C_{arom}); 129,04 (C_{arom}); 129,11 (C_{arom}); 136,22 (C_{arom}); 137,03 (C_{arom}).

Oxima de 4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanona 18 ($R^3 = 4\text{-fluoro-fenilo}$)

La cetona **11** (10,68 g, 43 mmol) y el hidroclicloruro de hidroxilamina (4,52 g, 65 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (160 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (30 g) y se agitó a la TA durante una noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró por evaporación y el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

35

Rendimiento: 10,49 g (93 %)

40

^{13}C -RMN (CDCl_3): 23,76; 23,66; 27,69; 28,87; 29,50; 30,73; 31,22; 31,38; 38,06 (C_4); 42,01 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 73,66 (CH); 114,36 (C_{arom}); 114,57 (C_{arom}); 130,32 (C_{arom}); 130,40 (C_{arom}); 132,40 (C_{arom}); 160,03 (C=N-O); 160,49 (C_{arom}); 162,93 (C_{arom}).

4-[Dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilamina 19 ($R^3 = 4\text{-fluoro-fenilo}$)

El THF absoluto (435 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH_4 (3,04 g, 82 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **18** (10,49 g, 40 mmol), disuelta en THF (90 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (100 ml) y se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con THF. El THF se eliminó en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporación y el residuo se purificó a través de una columna de resolución rápida con MeCN/MeOH/ NH_4Cl 0,5 M (9 : 1 : 1). Las fracciones individuales se disolvieron en agua y cloruro de metileno, se ajustaron a carácter alcalino con amoníaco y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 .

45

50

Rendimiento total: 6,95 g (70 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 24,01; 24,76; 27,99; 29,92; 32,32; 36,26; 36,51; 36,73; 38,07; 41,26 (C₄); 41,85 (N(CH₃)₂); 47,31; 50,81; 71,25; 74,44 (CH); 114,01 (C_{arom}); 114,08 (C_{arom}); 130,20 (C_{arom}); 130,27 (C_{arom}); 132,02 (C_{arom}); 132,85 (C_{arom}); 160,22 (C_{arom}); 162,64 (C_{arom}).

5 **Oxima de 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanona 20 (R³ = 3-fluoro-fenilo)**

La cetona **12** (10 g, 40 mmol) y el hidrocloreto de hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (150 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (28 g) y se agitó a la TA durante una noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró por evaporación y el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 10,05 g (95 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 23,48; 23,66; 27,69; 28,87; 29,39; 30,61; 31,18; 31,33; 37,91 (C₄); 41,99 (N(CH₃)₂); 74,00 (CH); 113,70 (C_{arom}); 113,90 (C_{arom}); 115,51 (C_{arom}); 124,80 (C_{arom}); 128,90 (C_{arom}); 128,98 (C_{arom}); 139,48 (C_{arom}); 139,54 (C_{arom}); 159,89 (C=N-O); 161,13 (C_{arom}); 163,57 (C_{arom}).

15 **4-[Dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilamina 21 (R³ = 3-fluoro-fenilo)**

El THF absoluto (400 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH₄ (2,83 g, 75 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **20** (9,86 g, 37,3 mmol), disuelta en THF (90 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (100 ml) y se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con THF. El THF se eliminó en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporación y el residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice (300 g) con MeCN/MeOH/NH₄Cl 0,5 M (9 : 1 : 1). Las fracciones individuales se disolvieron en agua y cloruro de metileno, se ajustaron a carácter alcalino con amoníaco y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂.

Rendimiento: 6,81 g (73 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 24,08; 24,69; 28,05; 29,84; 32,33; 32,37; 36,10; 36,48; 36,69; 37,95; 41,27 (C₄); 41,85 (N(CH₃)₂); 47,32; 50,81; 71,63; 74,81 (CH); 113,29 (C_{arom}); 115,43 (C_{arom}); 124,74 (C_{arom}); 128,58 (C_{arom}); 139,19 (C_{arom}); 139,99 (C_{arom}); 160,97 (C_{arom}); 163,41 (C_{arom}).

30 **Oxima de 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanona 22 (R³ = 4-cloro-fenilo)**

La cetona **13** (15,76 g, 59,2 mmol) y el hidrocloreto de hidroxilamina (6,25 g, 90 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (200 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (42 g) y se agitaron a la TA durante una noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 70 ml). La solución se concentró por evaporación, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 16,6 g (100 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 23,46; 23,66; 27,65; 28,81; 29,44; 30,67; 31,21; 31,37; 37,93 (C₄); 42,05 (N(CH₃)₂); 73,76 (CH); 127,80 (C_{arom}); 130,27 (C_{arom}); 132,62 (C_{arom}); 135,20; 159,90 (C=N-O).

40 **4-[(4-Cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilamina 23 (R³ = 4-cloro-fenilo)**

El THF absoluto (600 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH₄ (4,48 g, 118 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **22** (16,6 g, 59 mmol), disuelta en THF (120 ml). Después de haber agitado durante cuatro horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (150 ml) y se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con THF. El THF se eliminó en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporación y el residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice (400 g) con MeCN/MeOH/NH₄Cl 0,5 M (8 : 2 : 1).

Las fracciones individuales se disolvieron en agua y cloruro de metileno, se ajustaron a carácter alcalino con amoníaco y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂.

Rendimiento: 12,02 g (76 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 24,06; 24,80; 27,99; 29,96; 32,41; 36,24; 36,58; 36,81; 38,06; 41,39 (C₄); 42,00 (N(CH₃)₂); 47,36; 50,89; 71,51; 74,66 (CH); 127,58 (C_{arom}); 127,65 (C_{arom}); 130,30 (C_{arom}); 130,35 (C_{arom}); 132,27 (C_{arom}); 134,94 (C_{arom}); 135,80 (C_{arom}).

55 **Oxima de 4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexanona 24 (R³ = 2-tiofeno)**

La cetona **14** (9,49 g, 40 mmol) y el hidrocloreto de hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (150 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (28 g) y se agitaron a la TA durante una noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró por evaporación y el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 9,21 g (91 %)

Punto de fusión: 118-121 °C, cristales de color amarillo

4-(Dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilamina 25 (R³ = 2-tiofeno)

El THF absoluto (300 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH₄ (2,73 g, 72 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **24** (9,08 g, 35,9 mmol), disuelta en THF (80 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (80 ml) y la solución se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con THF. El THF se eliminó en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporación y el residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice (300 g) con MeCN/MeOH/NH₄Cl 0,5 M (8 : 2 : 1).

Las fracciones individuales se disolvieron en agua y cloruro de metileno, se ajustaron a carácter alcalino con amoníaco y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂.

Rendimiento total: 5,66 g (66 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 24,81; 24,96; 29,26; 29,76; 32,18; 32,22; 36,46; 36,58; 38,10; 39,99; 40,86; 41,20 (N(CH₃)₂); 47,66; 50,80; 64,27; 69,82; 123,43; 125,71; 125,75; 125,95; 126,07; 139,34; 139,79.

Oxima de 4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexanona 26 (R³ = fenetilo)

La cetona **15** (10,2 g, 40 mmol) y el hidrocloreto de hidroxilamina (4,17 g, 60 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (150 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (28 g) y se agitaron a la TA durante una noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml), la solución se concentró por evaporación y el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 10,8 g (100 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 23,80; 23,96; 28,80; 29,27; 30,00; 31,21; 31,49; 31,58; 35,89 (C₄); 39,29; 41,26 (N(CH₃)₂); 67,24 (CH); 125,58 (C_{arom}); 128,13 (C_{arom}); 142,40 (C_{arom}); 159,99; 160,04 (C=N-O).

4-(1-Dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexilamina 27 (R³ = fenetilo)

El THF absoluto (435 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH₄ (3,04 g, 82 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **26** (11,14 g, 40 mmol), disuelta en THF (90 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (100 ml) y la solución se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con THF. El THF se eliminó en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporación y el residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice (300 g) con MeCN/MeOH/NH₄Cl 0,5 M (9 : 1 : 1) y (9 : 4 : 1).

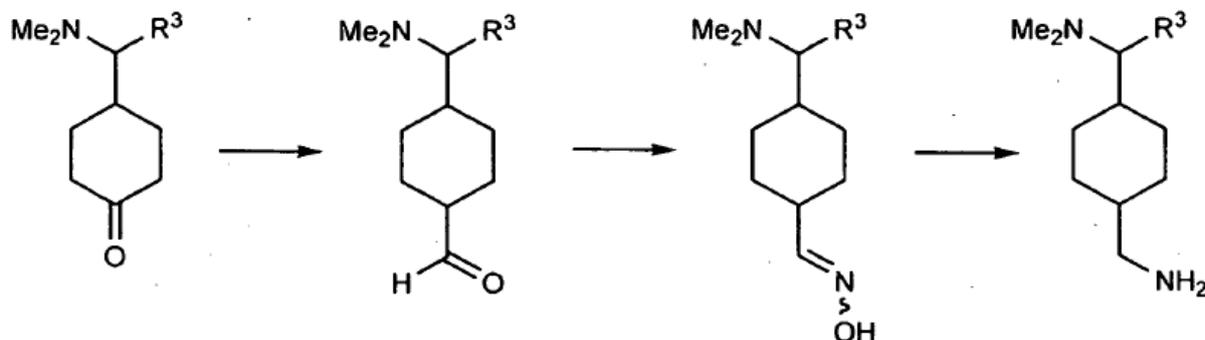
Las fracciones individuales se disolvieron en agua y cloruro de metileno, se ajustaron a carácter alcalino con amoníaco y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂.

Rendimiento total: 5,02 g (50 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 24,70; 25,36; 29,22; 29,35; 30,42; 32,98; 35,46; 35,72; 36,95; 37,07; 38,89 (C₄); 39,32; 41,04; 41,26 (N(CH₃)₂); 46,98; 50,85; 66,01; 68,05 (CH); 125,49 (C_{arom}); 128,11 (C_{arom}); 128,14 (C_{arom}); 142,75 (C_{arom}).

Síntesis de los aminometil-ciclohexanos (R¹ = (CH₂)_nNH₂, n = 1)

Los aminometil-ciclohexanos se prepararon mediante unas reacciones de tres etapas a partir de las ciclohexanonas correspondientemente sustituidas pasando por la etapa de los ciclohexil-aldehídos por reacción con hidrocloreto de hidroxilamina y subsiguiente desdoblamiento con hidruro de litio y aluminio.

**4-(Dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexano-carbaldehído 28 (R³ = fenilo)**

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (31,5 g, 0,092 moles) se suspendió en THF absoluto (150 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *tert.*-butilato de potasio (10,38 g, 0,092 moles), disuelto en THF absoluto (100 ml), y a continuación se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C (la solución se coloreó de anaranjado intenso).

A la TA, la cetona **10** (14,2 g, 0,061 moles), disuelta en THF absoluto (100 ml), se añadió gota a gota a la solución anterior y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (50 ml) y con HCl 6 N (150 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo con éter (10 x 50 ml), la fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo por agitación con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó a través de una columna de gel de sílice (300 g) con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 1).

Rendimiento: 12,2 g (82 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 24,01; 24,22; 25,90; 26,06; 26,40; 27,33; 28,21; 29,92; 37,00; 38,19 (C₄); 41,51; 41,98; (N(CH₃)₂); 47,45; 50,60; 73,37; 75,24 (CH); 126,72 (C_{arom}); 126,76 (C_{arom}); 127,48 (C_{arom}); 129,13 (C_{arom}); 136,14 (C_{arom}); 136,79 (C_{arom}); 204,22; 205,05 (CHO).

5

Oxima de 4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexano-carbaldehído 29 (R³ = fenilo)

El carbaldehído **28** (7,36 g, 30 mmol) y el hidrocloreto de hidroxilamina (3,12 g, 45 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (100 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (21 g) y se agitaron a la TA durante una noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró por evaporación y el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

10

Rendimiento: 7,81 g (100 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,83; 26,34; 27,10; 27,55; 28,25; 29,41; 30,12; 30,32; 34,20; 36,45; 36,74; 37,00; 38,19 (C₄); 41,37; 41,03; (N(CH₃)₂); 72,28; 75,59 (CH); 126,77 (C_{arom}); 127,50 (C_{arom}); 129,22 (C_{arom}); 136,14 (C_{arom}); 136,94 (C_{arom}); 137,05 (C_{arom}); 154,84; 155,55; 156,35.

15

[(4-Aminometil-ciclohexil)-fenil-metil]-dimetilamina 30 (R³ = fenilo)

El THF absoluto (300 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH₄ (2,27 g, 60 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **29** (7,81 g, 30 mmol), disuelta en THF (60 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (70 ml) y la solución de reacción se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con THF. Las fases orgánicas reunidas se concentraron por evaporación en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación.

20

Rendimiento: 6,4 g (87 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,53; 26,03; 26,64; 26,68; 29,06; 30,37; 30,51; 30,67; 30,74; 36,01; 38,83; 38,93; (C₄); 41,50; 41,94; (N(CH₃)₂); 72,28; 75,59 (CH); 126,77 (C_{arom}); 127,50 (C_{arom}); 129,22 (C_{arom}); 136,14 (C_{arom}); 136,94 (C_{arom}); 137,05 (C_{arom}); 154,84; 155,55; 156,35.

25

4-[Dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexano-carbaldehído 31 (R³ = 4-fluoro-fenilo)

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (25,7 g, 75 mmol) se suspendió en THF absoluto (100 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *tert.*-butilato de potasio (8,42 g, 75 mmol), disuelto en THF absoluto (70 ml), y a continuación, se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

30

Luego, a la TA, la cetona **11** (12,44 g, 50 mmol), disuelta en THF absoluto (75 ml), se añadió gota a gota a la solución anterior y se agitaron durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (38 ml) y con HCl 6 N (112 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo con éter (10 x 50 ml), la fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo por agitación con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 1).

35

Rendimiento: 9,13 g (70 %)

¹H-RMN (DMSO, 600 MHz, señales escogidas): δ = 1,97 (s, 3 H); 1,99 (s, 3 H); 3,08 (d, 1 H, J = 9,06 Hz); 3,14 (d, 1 H, J = 9,82 Hz); 9,53 (s, 1 H); 9,56 (s, 1 H).

40

¹³C-RMN (CDCl₃, los dos diastereoisómeros): δ = 23,97; 24,21; 25,85; 26,02; 26,17; 27,35; 28,00; 29,90; 37,26; 38,34 ; 41,50; 41,95; 47,36; 50,55; 72,75; 75,84; 114,25; 114,45; 130,33; 130,40; 132,61; 160,41; 162,83; 204,10; 204,93.

45

Oxima de 4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexano-carbaldehído 32 (R³ = 4-fluoro-fenilo)

El aldehído **31** (6,50 g, 25 mmol) y el hidrocloreto de hidroxilamina (2,6 g, 37,5 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (80 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (16,5 g) y se agitaron a la TA durante una noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró por evaporación y el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

50

Rendimiento: 6,9 g (99 %)

55

[(4-Aminometil-ciclohexil)-(4-fluoro-fenil)-metil]-dimetilamina 33 (R³ = 4-fluoro-fenilo)

El THF absoluto (360 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH₄ (1,9 g, 50 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **32** (6,9 g, 25 mmol), disuelta en THF (60 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (93 ml) y la solución se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con THF. Las fases orgánicas reunidas se concentraron por evaporación en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo (en cada caso con 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación.

60

Rendimiento: 5,4 g (82 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,25; 25,93; 26,60; 28,75; 30,30; 30,40; 30,67; 36,20; 38,78; 38,93; (C₄); 41,24; 41,43 (N(CH₃)₂); 48,71; 70,62; 74,69 (CH); 113,97 (C_{arom}); 114,04 (C_{arom}); 130,24 (C_{arom}); 130,31 (C_{arom}); 132,94 (C_{arom}); 160,19; 162,62; (C_{arom}).

5 **4-[Dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexano-carbaldehído (R³ = 3-fluoro-fenilo) 34**

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (15,42 g, 45 mmol) se suspendió en THF absoluto (50 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *terc.*-butilato de potasio (5,05 g, 45 mmol), disuelto en THF absoluto (50 ml), y a continuación, se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

10 A la TA, la cetona **12** (7,48 g, 0,30 mmol), disuelta en THF absoluto (50 ml), se añadió luego gota a gota a la solución antes mencionada, y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (25 ml) y con HCl 6 N (75 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo con éter (10 x 50 ml), la fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 1).

15 Rendimiento: 6,55 g (83 %).

Punto de fusión: 40-43 °C

¹H-RMN (DMSO, 600 MHz, señales escogidas): δ = 1,99 (s, 3 H); 2,01 (s, 3 H); 3,10 (d, 1 H, J = 9,06 Hz); 3,18 (d, 1 H, J = 9,82 Hz); 9,54 (s, 1 H); 9,56 (s, 1 H).

20 ¹³C-RMN (CDCl₃): 23,93; 24,12; 25,79; 25,95; 26,19; 27,19; 27,99; 29,77; 37,05; 38,16; 41,45; 41,91; 47,30; 50,49; 71,50; 74,78; 113,50; 115,37; 124,78; 128,24; 130,59; 131,24; 131,67; 139,14; 139,76; 160,06; 163,50; 204,01; 204,85.

25 **Oxima de 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexano-carbaldehído 35 (R³ = 3-fluoro-fenilo)**

El carbaldehído **34** (6,32 g, 24 mmol) y el hidrocloreuro de hidroxilamina (2,5 g, 36 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (90 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (17 g) y se agitaron a la TA durante 3,5 h. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró por evaporación y el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 6,68 g (100 %)

30 ¹³C-RMN (CDCl₃): 25,59; 26,21; 27,38; 28,02; 28,36; 29,27; 29,45; 30,00; 34,14; 35,58; 36,56; 38,19 (C₄); 41,33; 41,99; (N(CH₃)₂); 72,02; 75,05; 75,19 (CH); 113,55 (C_{arom}); 115,62 (C_{arom}); 124,88 (C_{arom}); 128,78 (C_{arom}); 128,86 (C_{arom}); 139,84 (C_{arom}); 139,90 (C_{arom}); 154,38; 155,13; 161,10 (C_{arom}); 163,54 (C_{arom}).

35 **[(4-Aminometil-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetilamina 36 (R³ = 3-fluoro-fenilo)**

El THF absoluto (300 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH₄ (1,82 g, 48 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **35** (6,68 g, 24 mmol), disuelta en THF (60 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C), se añadió gota a gota agua (70 ml) y la solución de reacción se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con THF, las fases orgánicas se reunieron, el THF se eliminó en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 5,7 g (90 %), aceite

40 ¹³C-RMN (CDCl₃): 25,38; 25,93; 26,44; 28,89; 30,36; 30,45; 30,65; 36,10; 38,87 (C₄); 41,33; 41,49; 41,93 (N(CH₃)₂); 71,05; 75,11 (CH); 113,94 (C_{arom}); 115,53 (C_{arom}); 124,86 (C_{arom}); 128,59 (C_{arom}); 128,67 (C_{arom}); 140,14 (C_{arom}); 141,21 (C_{arom}); 161,03 (C_{arom}); 163,46 (C_{arom}).

45 **4-[(4-Cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexano-carbaldehído 37 (R³ = 4-cloro-fenilo)**

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (68,55 g, 200 mmol) se suspendió en THF absoluto (200 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *terc.*-butilato de potasio (22,44 g, 200 mmol), disuelto en THF absoluto (300 ml), y a continuación, se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

50 Luego, a la TA, la cetona **13** (38 g, 143 mmol), disuelta en THF absoluto (200 ml), se añadió gota a gota a la solución anterior y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (150 ml) y con HCl 6 N (450 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo con éter (10 x 100 ml), la fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo por agitación con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó a través de dos columnas de gel de sílice (400 g) con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 1).

55 Rendimiento: 32,17 g (80 %).

¹H-RMN (DMSO, 600 MHz, señales escogidas): δ = 1,97 (s, 3 H); 1,99 (s, 3 H); 3,07 (d, 1 H, J = 9,07 Hz); 3,14 (d, 1 H, J = 9,82 Hz); 9,53 (s, 1 H); 9,55 (s, 1 H).

60 ¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 23,92; 24,16; 25,80; 25,97; 26,13; 27,25; 27,90; 29,81; 37,08; 38,19; 41,47; 41,96; 47,29; 50,48; 72,81; 74,54; 127,65; 130,28; 132,40; 134,78; 135,43; 203,98; 204,82.

65 **Oxima de 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexano-carbaldehído 38 (R³ = 4-cloro-fenilo)**

El carbaldehído **37** (7,55 g, 27 mmol) y el hidrocloreuro de hidroxilamina (2,81 g, 40 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (100 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (19 g) y se agitaron a la TA durante 3,5 h. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La

solución se concentró por evaporación y el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío. Rendimiento: 7,57 g (96 %)

5 **[(4-Aminometil-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetilamina 39 (R³ = 4-cloro-fenilo)**

El THF absoluto (300 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH₄ (1,89 g, 50 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **38** (7,5 g, 25 mmol), disuelta en THF (60 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (70 ml) y la solución de reacción se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con THF, las fases orgánicas se reunieron, el THF se eliminó en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 6,3 g (90 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,22; 25,87; 26,58; 28,70; 30,36; 30,53; 30,59; 36,02; 38,76 (C₄); 41,29; 41,39; 41,91 (N(CH₃)₂); 45,64; 48,72; 70,72; 74,77 (CH); 127,46 (C_{arom}); 127,52 (C_{arom}); 130,27 (C_{arom}); 132,11 (C_{arom}); 132,15 (C_{arom}); 134,80 (C_{arom}); 135,72 (C_{arom}).

15 **4-(Dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexano-carbaldehído 40 (R³ = 2-tienilo)**

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (20,56 g, 60 mmol) se suspendió en THF absoluto (70 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *tert.*-butilato de potasio (6,73 g, 60 mmol), disuelto en THF absoluto (70 ml), y a continuación, se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C. Luego, a la TA, la cetona **14** (9,4 g, 40 mmol), disuelta en THF absoluto (70 ml), se añadió gota a gota a la solución anterior y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (60 ml) y con HCl 6 N (180 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo con éter (5 x 50 ml), la fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo por agitación con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 1).

Rendimiento: 7,66 g (77 %).

¹H-RMN (DMSO, 600 MHz, señales escogidas): δ = 2,03 (s, 3 H); 2,05 (s, 3 H); 3,44 (d, 1 H, J = 9,82 Hz); 3,52 (d, 1 H, J = 10,58 Hz); 9,54 (s, 1 H); 9,58 (s, 1 H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 23,74; 23,83; 25,80; 25,84; 26,98; 27,09; 29,15; 29,68; 39,13; 40,20; 40,98; 41,29 (N(CH₃)₂); 47,48; 50,49; 67,81; 69,79; 123,61; 123,70; 125,89; 126,20; 126,24; 139,14; 139,48; 204,07; 204,82.

20 **Oxima de 4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexano-carbaldehído 41 (R³ = 2-tiofeno)**

El carbaldehído **40** (7,54 g, 30 mmol) y el hidrocloreto de hidroxilamina (3,12 g, 45 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (100 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (21 g) y se agitaron a la TA durante una noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró por evaporación y el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 7,99 g (100 %)

35 **[(4-Aminometil-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetilamina 42 (R³ = 2-tiofeno)**

El THF absoluto (300 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH₄ (2,27 g, 60 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **41** (7,99 g, 30 mmol), disuelta en THF (60 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (70 ml) y la solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con THF, las fases orgánicas se reunieron, el THF se eliminó en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 6,72 g (89 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,93; 26,11; 26,24; 26,30; 29,97; 30,34; 30,42; 38,03; 40,65; 40,82; 41,18; 41,34 (N(CH₃)₂); 46,19; 48,67; 65,58; 70,06; 123,61; 125,88; 126,23; 140,08.

40 **4-(1-Dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexano-carbaldehído 43 (R³ = fenetilo)**

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (20,56 g, 60 mmol) se suspendió en THF absoluto (85 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *tert.*-butilato de potasio (6,73 g, 60 mmol), disuelto en THF absoluto (70 ml), y a continuación, se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

Luego, a la TA, la cetona **15** (10,2 g, 40 mmol), disuelta en THF absoluto (60 ml), se añadió gota a gota a la solución anterior y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (35 ml) y con HCl 6 N (90 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo con éter (10 x 50 ml), la fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 1).

Rendimiento: 6,73 g (63 %).

¹H-RMN (DMSO, 600 MHz, señales escogidas): δ = 2,18 (s, 3 H); 2,20 (s, 3 H); 9,54 (s, 1 H); 9,61 (s, 1 H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 24,35; 24,49; 26,00; 26,09; 26,85; 27,79; 29,07; 29,13; 35,27; 39,02; 40,98; 41,19; 46,99; 50,33; 66,85; 67,85; 70,54; 71,42; 125,40; 125,44; 128,02; 128,13; 131,15; 131,17; 142,45; 204,10; 205,01.

Oxima de 4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexano-carbaldehído 44 (R³ = fenilo)

El aldehído **43** (6,55 g, 24 mmol) y el hidrocloreto de hidroxilamina (2,5 g, 36 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (90 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (15,6 g) y se agitaron a la TA durante una noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó dos veces con etanol (en cada caso con 50 ml). La solución se concentró por evaporación y el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (en cada caso con 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 6,90 g (100 %)

[1-(4-Aminometil-ciclohexil)-3-fenil-propil]-dimetilamina 45 (R³ = fenilo)

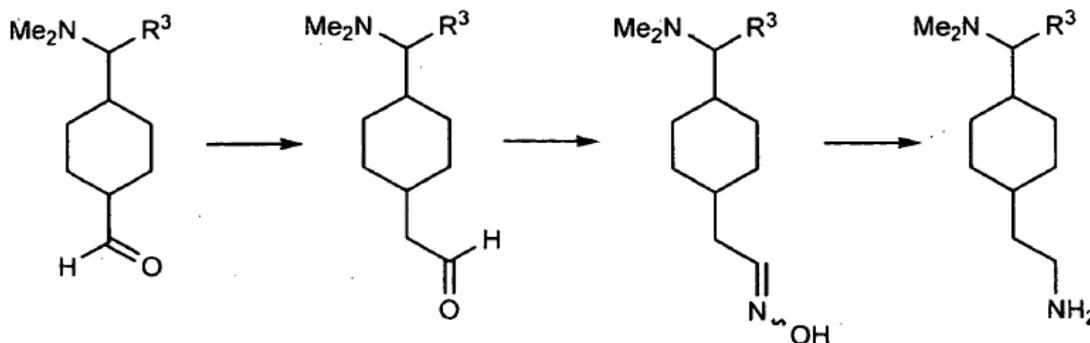
El THF absoluto (360 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH₄ (1,82 g, 48 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **44** (6,90 g, 24 mmol), disuelta en THF (60 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (90 ml) y la solución de reacción se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con THF, las fases orgánicas se reunieron, el THF se eliminó en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 5,6 g (85 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,93; 26,58; 27,09; 29,21; 29,90; 30,32; 30,73; 30,77; 35,38; 35,66; 38,73; (C₄); 40,06; 40,90; 41,19 (N(CH₃)₂); 48,78; 65,15; 68,22 (CH); 125,36; 127,99; 128,05; 142,69.

Síntesis de los aminoetil-ciclohexanos (R¹ = (CH₂)_nNH₂, n = 2)

Los aminoetil-ciclohexanos se prepararon mediante unas reacciones de tres etapas a partir de los ciclohexil-aldehídos correspondientemente sustituidos mediante una prolongación de cadena (de Wittig) y una reacción con el hidrocloreto de hidroxilamina y subsiguiente desdoblamiento con el hidruro de litio y aluminio.

**[4-(Dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetaldehído 46 (R³ = fenilo)**

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (38,39 g, 0,112 moles) se suspendió en THF absoluto (150 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *terc.*-butilato de potasio (12,56 g, 0,112 moles), disuelto en THF absoluto (120 ml), y a continuación, se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C (la solución se coloreó de anaranjado intenso).

Luego, a la TA, el aldehído **28** (18,4 g, 0,075 moles), disuelto en THF absoluto (120 ml), se añadió gota a gota y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (50 ml) y con HCl 6 N (150 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo con éter (10 x 100 ml), la fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 1).

Rendimiento: 16,31 g (84 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,30; 25,92; 29,04; 29,19; 29,74; 30,86; 32,99; 33,02; 35,98; 38,31 (C₄); 41,42; 42,06; (N(CH₃)₂); 48,04; 51,24; 71,82; 75,47 (CH); 126,64 (C_{arom}); 126,68 (C_{arom}); 127,39 (C_{arom}); 127,46 (C_{arom}); 129,15 (C_{arom}); 136,20 (C_{arom}); 137,11 (C_{arom}); 202,27; 202,37 (CHO).

Oxima de [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetaldehído 47 (R³ = fenilo)

El carbaldehído **46** (11,04 g, 42,5 mmol) y el hidrocloreto de hidroxilamina (4,44 g, 64 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (150 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (30 g) y se agitaron a la TA durante 4 h. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró por evaporación y el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 11,66 g (100 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,41; 25,57; 28,87; 29,11; 30,92; 30,97; 32,33; 32,99; 33,67; 35,99; 36,10; 38,59 (C₄); 41,31; 41,40; 42,11; 42,14 (N(CH₃)₂); 71,74; 75,63 (CH); 126,71 (C_{arom}); 127,46 (C_{arom}); 129,26 (C_{arom}); 137,26 (C_{arom}); 150,95; 151,37; 151,56 (C=N-O).

2-[4-Dimetilamino-fenil-metil]-ciclohexil]-etilamina 48 (R³ = fenilo)

El THF absoluto (400 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH₄ (3,22 g, 85 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **47** (11,66 g, 42,5 mmol), disuelta en THF (80 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (100 ml), la solución de reacción se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y la tierra de diatomeas se lavó con THF. Las soluciones reunidas en THF se concentraron por evaporación en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 9,15 g (83 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,58; 26,08; 29,16; 29,21; 30,39; 31,10; 32,49; 33,16; 33,33; 35,54; 36,22; 38,80 (C₄); 40,32; 41,36; 41,50; 42,11; (N(CH₃)₂); 71,77; 75,66 (CH); 126,52 (C_{arom}); 127,31 (C_{arom}); 127,38 (C_{arom}); 129,18 (C_{arom}); 139,39 (C_{arom}); 137,41 (C_{arom}).

{4-[Dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-acetaldehído 49 (R³ = 4-fluoro-fenilo)

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (43,53 g, 127 mmol) se suspendió en THF absoluto (200 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *terc.*-butilato de potasio (14,25 g, 127 mmol), disuelto en THF absoluto (130 ml), y a continuación, se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

Luego, a la TA, se añadió gota a gota el aldehído **31** (22,3 g, 85 mmol), disuelto en THF absoluto (130 ml), y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (80 ml) y con HCl 6 N (200 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo diez veces con éter (en cada caso con 100 ml). La fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo por agitación tres veces con acetato de etilo (en cada caso con 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 1).

Rendimiento: 15,8 g (67 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 25,08; 25,87; 28,80; 29,10; 29,13; 29,62; 30,82; 32,90; 33,08; 36,19; 38,43; 41,36; 42,01; 47,94; 51,17; 71,11; 74,69; 114,11; 114,20; 114,32; 130,32; 130,40; 132,00; 132,92; 160,31; 162,74; 202,15; 202,23.

Oxima de {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-acetaldehído 50 (R³ = 4-fluoro-fenilo)

El carbaldehído **49** (5,30 g, 20,0 mmol) y el hidrocloreuro de hidroxilamina (2,08 g, 30 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (90 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (14,8 g) y se agitaron a la TA durante una noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró por evaporación, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (2 : 1).

Rendimiento: 3,50 g (60 %)

2-{4-[Dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-etilamina 51 (R³ = 4-fluoro-fenilo)

El THF absoluto (450 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH₄ (2,35 g, 62 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **50** (9,10 g, 31,0 mmol), disuelta en THF (75 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (116 ml), la solución de reacción se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y la tierra de diatomeas se lavó con THF. Las soluciones reunidas en THF se concentraron por evaporación en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 6,80 g (79 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,32; 26,03; 28,94; 29,08; 30,37; 31,06; 32,39; 32,90; 33,07; 33,26; 35,50; 37,81; 38,80; 39,78 (C₄); 41,33; 41,42; 42,09 (N(CH₃)₂); 71,11; 74,89 (CH); 114,03; 114,11; 130,32; 130,40; 132,19; 133,18; 133,21; 160,27; 162,69.

{4-[Dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-acetaldehído 52 (R³ = 3-fluoro-fenilo)

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (26,73 g, 78 mmol) se suspendió en THF absoluto (90 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *terc.*-butilato de potasio (8,75 g, 78 mmol), disuelto en THF absoluto (90 ml), y a continuación, se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

Luego, a la TA, se añadió gota a gota el aldehído **34** (13,69 g, 52 mmol), disuelto en THF absoluto (90 ml), y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (50 ml) y con HCl 6 N (150 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo diez veces con éter (en cada caso con 50 ml). La fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo por agitación tres veces con acetato de etilo (en cada caso con 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 1).

Rendimiento: 12,61 g (87 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 25,19; 25,83; 28,90; 29,06; 29,14; 29,68; 30,77; 32,92; 32,98; 33,10; 36,05; 38,36; 41,39; 42,04; 48,02; 51,20; 71,48; 75,07; 113,43; 113,49; 113,64; 113,69; 115,55; 115,76; 124,89; 128,70; 128,78; 128,88; 139,24; 140,08; 140,14; 161,09; 163,52; 202,19; 202,27.

Oxima de {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acetaldehído 53 (R³ = 3-fluoro-fenilo)

El carbaldehído **52** (7,18 g, 25,8 mmol) y el hidrocloreuro de hidroxilamina (2,71 g, 39 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (90 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (20 g) y se agitaron a la TA durante 20 h. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró por evaporación y el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 7,54 (100 %)

2-{4-[Dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etilamina 54 (R³ = 3-fluoro-fenilo)

El THF absoluto (300 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH₄ (1,97 g, 52 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **53** (7,54 g, 25,8 mmol), disuelta en THF (70 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (100 ml), la solución de reacción se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y la tierra de diatomeas se lavó con THF. Las soluciones reunidas en THF se concentraron por evaporación en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 6,3 g (88 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,28; 25,84; 28,87; 28,98; 30,28; 32,30; 32,93; 33,13; 35,38; 36,16; 37,81; 38,69 (C₄); 39,69; 41,20; 41,37; 41,94 (N(CH₃)₂); 71,29; 75,11 (CH); 113,14; 113,18; 113,38; 115,41; 115,62; 124,73; 128,44; 128,53; 139,25; 140,27; 140,33; 160,91; 163,34.

{4-[(4-Cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-acetaldehído 55 (R³ = 4-cloro-fenilo)

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (25,02 g, 73 mmol) se suspendió en THF absoluto (90 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *terc.*-butilato de potasio (8,19 g, 73 mmol), disuelto en THF absoluto (90 ml), y a continuación, se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

Luego, a la TA, se añadió gota a gota el aldehído **37** (13,86 g, 49 mmol), disuelto en THF absoluto (90 ml), y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (50 ml) y con HCl 6 N (150 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo diez veces con éter (en cada caso con 50 ml). La fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo tres veces con acetato de etilo (en cada caso con 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 1).

Rendimiento: 12,07 g (84 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 25,06; 25,82; 28,74; 29,00; 29,13; 29,60; 30,77; 32,87; 32,94; 33,07; 36,06; 38,32; 41,38; 42,05; 47,95; 51,17; 71,23; 74,80; 127,58; 127,66; 130,31; 132,28; 132,34; 134,81; 135,77; 202,12; 202,20.

Oxima de {4-[dimetilamino-(4-cloro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acetaldehído 65 (R³ = 4-cloro-fenilo)

El carbaldehído **55** (6,72 g, 22,8 mmol) y el hidrocloreuro de hidroxilamina (2,36 g, 34 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (90 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (16 g) y se agitaron a la TA durante 20 h. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró por evaporación, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 7,04 g (100 %)

2-{4-[Dimetilamino-(4-cloro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etilamina 66 (R³ = 4-cloro-fenilo)

El THF absoluto (300 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH₄ (1,73 g, 45,6 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **65** (7,04 g, 22,8 mmol), disuelta en THF (60 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (100 ml), la solución de reacción se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y la tierra de diatomeas se lavó con THF. Las soluciones reunidas en THF se concentraron por evaporación en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 5,76 g (86 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,67; 26,35; 29,23; 29,44; 30,74; 31,39; 33,41; 33,61; 35,86; 36,71; 38,20; 39,18; 40,17; 40,67; 41,72; 41,81; 42,50 (N(CH₃)₂); 71,59; 75,37; 127,86; 127,95; 130,70; 132,52; 135,38; 136,45.

{4-[Dimetilamino-tiofen-2-il-metil]-ciclohexil}-acetaldehído 67 (R³ = 2-tiofeno)

El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (28,79 g, 84 mmol) se suspendió en THF absoluto (100 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *terc.*-butilato de potasio (9,42 g, 84 mmol), disuelto en THF absoluto (100 ml), y a continuación, se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.

Luego, a la TA, se añadió gota a gota el aldehído **40** (14,08 g, 56 mmol), disuelto en THF absoluto (100 ml), y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (50 ml) y con HCl 6 N (150 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo diez veces con éter (en cada caso con 50 ml). La fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo tres veces con acetato de etilo (en cada caso con 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 2).

Rendimiento: 11,48 g (77 %).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 25,80; 25,88; 28,73; 29,95; 30,49; 32,23; 32,76; 37,89; 40,21; 40,88; 41,23; 48,36; 51,09; 66,02; 69,97; 123,19; 123,72; 125,95; 126,31; 139,42; 139,91; 202,61.

Oxima de [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-acetaldehído 68 (R³ = 2-tiofeno)

5 El carbaldehído **67** (6,3 g, 23,7 mmol) y el hidrocloreuro de hidroxilamina (2,5 g, 36 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (90 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (20 g) y se agitaron a la TA durante 20 h. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró por evaporación, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.
10 Rendimiento: 6,64 g (100 %)

2-[4-Dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etilamina 69 (R³ = 2-tiofeno)

15 El THF absoluto (250 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH₄ (1,78 g, 47 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **68** (6,64 g, 23,7 mmol), disuelta en THF (60 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (100 ml), la solución de reacción se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y la tierra de diatomeas se lavó con THF. Las soluciones reunidas en THF se concentraron por evaporación en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.
20 Rendimiento: 5,62 g (89 %), aceite
¹³C-RMN (CDCl₃): 25,97; 26,13; 28,72; 28,79; 30,15; 30,23; 30,74; 32,61; 32,90; 35,32; 38,22; 39,70; 40,09; 40,69; 40,84; 41,26 (N(CH₃)₂); 70,14; 123,56; 123,60; 125,86; 126,21; 126,23; 139,70; 140,24.

[4-(1-Dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-acetaldehído 70 (R³ = fenetilo)

25 El cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (50,3 g, 147 mmol) se suspendió en THF absoluto (150 ml) bajo argón, se mezcló gota a gota a 0 °C con *terc.*-butilato de potasio (16,5 g, 147 mmol), disuelto en THF absoluto (140 ml), y a continuación, se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C.
30 Luego, a la TA, se añadió gota a gota el aldehído **43** (27,0 g, 98 mmol), disuelto en THF absoluto (150 ml), y se agitó durante una noche a la TA. Mediando enfriamiento con una mezcla de agua y hielo se hidrolizó gota a gota con agua (102 ml) y con HCl 6 N (240 ml). Después de haber agitado durante 1 h a la TA, se extrajo cinco veces con éter (en cada caso con 200 ml). La fase acuosa se llevó a pH 11 con NaOH 5 N, se extrajo por agitación tres veces con acetato de etilo (en cada caso con 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 1).
35 Rendimiento: 18,1 g (64 %)
¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 25,55; 26,19; 29,04; 29,15; 29,35; 29,85; 31,00; 32,87; 32,68; 33,04; 35,33; 38,49; 40,86; 41,13; 47,51; 51,15; 65,48; 68,09.

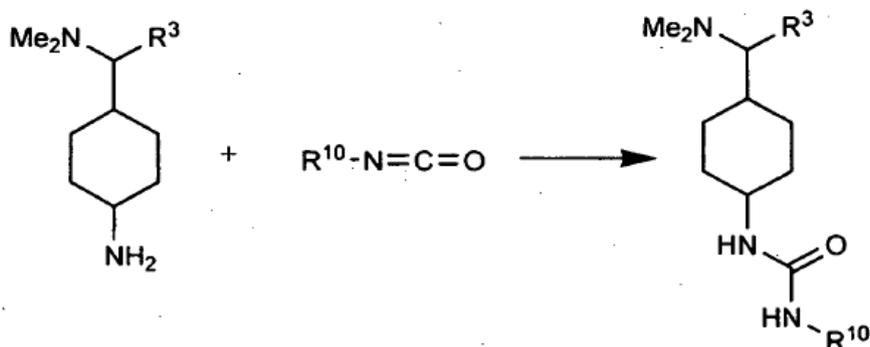
Oxima de [4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-acetaldehído 71 (R³ = fenetilo)

40 El carbaldehído **70** (12,6 g, 44,0 mmol) y el hidrocloreuro de hidroxilamina (4,60 g, 66,0 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (200 ml), se mezclaron con el intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst A21 (32 g) y se agitaron a la TA durante una noche. El intercambiador de iones se separó por filtración y se lavó con etanol (2 x 50 ml). La solución se concentró por evaporación, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.
45 Rendimiento: 13,3 g (100 %)

{1-[4-(2-Amino-etil)-ciclohexil]-3-fenil-propil}-dimetilamina 72 (R³ = fenetilo)

50 El THF absoluto (600 ml) se mezcló bajo argón con LiAlH₄ (4,25 g, 112 mmol), se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota la oxima **71** (17,1 g, 56,0 mmol), disuelta en THF (150 ml). Después de haber agitado durante 4 horas a 60 °C, mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadió gota a gota agua (360 ml), la solución de reacción se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y la tierra de diatomeas se lavó con THF. Las soluciones reunidas en THF se concentraron por evaporación en vacío, el residuo se ajustó a pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con acetato de etilo (5 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío.
55 Rendimiento: 16,2 g (100 %), aceite
¹³C-RMN (CDCl₃): 25,67; 26,44; 29,07; 29,16; 30,05; 30,22; 31,32; 31,80; 33,30; 35,24; 35,37; 37,26; 39,77; 40,30; 40,85; 41,15; 41,40 (N(CH₃)₂); 65,61; 68,29; 125,53; 127,68; 128,16; 128,200; 142,91.

Síntesis de los derivados de urea ($R^1 = (CH_2)_nNHCONHR^{10}$)



1-(4-((Dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-(naftalen-1-il)urea 73 ($R^3 = \text{fenilo}$)

La amina **17** (0,5 g, 2,15 mmol) se dispuso previamente en tolueno (21 ml) y mediando agitación se mezcló con 1-naftil-isocianato (0,36 g, 2,15 mmol). A continuación, se agitó durante 4 h a 115 °C y seguidamente se dejó reposar durante una noche a la temperatura ambiente, precipitando un material sólido. El material sólido resultante se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo. Las aguas madres se concentraron hasta sequedad por evaporación en un evaporador rotatorio y se mezclaron con acetato de etilo. El material sólido, que precipitó en este caso, se lavó con acetato de etilo y se reunió con el primer precipitado.

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO) 0,76 - 1,00 (m, 2 H) 1,05 - 1,31 (m, 2 H) 1,32 - 1,44 (m, 1H) 1,78 - 2,06 (m, 10 H) 2,06 - 2,16 (m, 1 H) 3,07 (d, $J=9,06$ Hz, 1 H) 6,50 (d, $J=7,55$ Hz, 1 H) 7,16 (d, $J=7,55$ Hz, 2 H) 7,26 (t, $J=7,18$ Hz, 2 H) 7,34 (t, $J=7,55$ Hz, 1 H) 7,39 (t, $J=7,55$ Hz, 1 H) 7,52 (td, $J=13,60$, 6,80 Hz, 3 H) 7,88 (d, $J=7,55$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=7,55$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H).

Hidrocloreto de 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil) urea 74 ($R^3 = \text{fenilo}$)

La amina **17** (0,5 g, 2,15 mmol) se dispuso previamente en tolueno (21 ml) y mediando agitación se mezcló con 2,4-difluoro-fenil-isocianato (0,33 g, 2,15 mmol). A continuación, se agitó durante 4 h a 115 °C y seguidamente se dejó reposar durante una noche a la temperatura ambiente, precipitando un material sólido. La solución de reacción se concentró por evaporación en un evaporador rotatorio y se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (con una mezcla de acetato de etilo y metanol 20 : 1).

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO) 0,89 - 0,97 (m, 2 H) 1,10 - 1,17 (m, 1 H) 1,19 - 1,26 (m, 1 H) 1,45 - 1,52 (m, 1 H) 1,81 (d, $J=12,84$ Hz, 1 H) 1,93 (t, $J=12,84$ Hz, 2 H) 2,23 - 2,30 (m, 1 H) 2,57 - 2,62 (m, 3 H) 2,62 - 2,67 (m, 3 H) 3,22 - 3,28 (m, 1 H) 4,22 - 4,27 (m, 1 H) 6,59 (d, $J=6,80$ Hz, 1 H) 6,93 - 6,98 (m, $J=5,29$ Hz, 1 H) 7,20 - 7,25 (m, 1 H) 7,47 - 7,52 (m, 5 H) 8,01 - 8,07 (m, 1 H) 8,13 - 8,18 (m, 1 H) 10,00 (s, 1 H).

Hidrocloreto de 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea 75 ($R^3 = \text{fenilo}$)

La amina **17** (0,5 g, 2,15 mmol) se dispuso previamente en tolueno (21 ml) y mediando agitación se mezcló con 3-(trifluorometil)fenil-isocianato (0,40 g, 2,15 mmol). A continuación, se agitó durante 4 h a 115 °C y seguidamente se dejó reposar durante una noche a la temperatura ambiente, precipitando un material sólido. El material sólido resultante se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo. El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO) 0,84 - 1,00 (m, 2 H) 1,11 - 1,34 (m, 2 H) 1,50 - 1,63 (m, 1 H) 1,76 - 1,88 (m, 1 H) 1,89 - 2,01 (m, 2 H) 2,19 - 2,32 (m, 1 H) 2,54 - 2,62 (m, 3 H) 2,63 - 2,72 (m, 3 H) 3,18 - 3,31 (m, 1 H) 4,20 - 4,29 (m, 1 H) 7,10 (t, $J=7,55$ Hz, 1 H) 7,42 - 7,57 (m, 6 H) 7,62 (t, $J=7,93$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 9,30 (s, 1 H), 10,35 (s, 1 H).

Hidrocloreto de 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-(2-nitrofenil)urea 76 ($R^3 = \text{fenilo}$)

La amina **17** (0,5 g, 2,15 mmol) se dispuso previamente en tolueno (21 ml) y mediando agitación se mezcló con 2-nitro-fenil-isocianato (0,35 g, 2,15 mmol). A continuación, se agitó durante 4 h a 115 °C y seguidamente se dejó reposar durante una noche a la temperatura ambiente, precipitando un material sólido. La solución de reacción se concentró por evaporación en un evaporador rotatorio y se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (con una mezcla de acetato de etilo y metanol 20 : 1).

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz,) 0,89 - 0,97 (m, 2 H) 1,13 - 1,20 (m, 1 H) 1,22 - 1,30 (m, 1 H) 1,45 - 1,52 (m, 1 H) 1,79 - 1,85 (m, 1 H) 1,91 - 1,98 (m, 2 H) 2,22 - 2,29 (m, 1 H) 2,57 - 2,62 (m, 3 H) 2,63 - 2,67 (m, 3 H) 3,23 - 3,31 (m, 1 H) 4,22 - 4,29 (m, 1 H) 6,39 - 6,45 (m, 1 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 7,47 - 7,53 (m, 5 H) 7,95 (s, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 10,01 (s, 1 H)

Hidrocloreto de 1-(3-bromo-fenil)-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea 77 (R³ = fenilo)

La amina **17** (0,5 g, 2,15 mmol) se dispuso previamente en tolueno (21 ml) y mediando agitación se mezcló con 3-bromo-fenil-isocianato (0,43 g, 2,15 mmol). A continuación, se agitó durante 4 h a 115 °C y seguidamente se dejó reposar durante una noche a la temperatura ambiente, precipitando un material sólido. La solución de reacción se concentró por evaporación en un evaporador rotatorio y se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (con una mezcla de acetato de etilo y metanol 20 : 1).

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-clorosilano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,85 (t, J=7,55 Hz, 2 H) 1,04 -1,26 (m, 2 H) 1,43 - 1,61 (m, 1 H) 1,67 - 1,80 (m, 1 H) 1,81 - 1,94 (m, 1 H) 2,11 - 2,23 (m, 1 H) 2,37 (q, J=7,30 Hz, 1 H) 2,48 - 2,55 (m, 3 H) 2,56 - 2,64 (m, 3 H) 3,10 - 3,23 (m, 1 H) 4,19 (t, J=6,04 Hz, 1 H) 6,36- 6,48 (m, 1 H) 6,96 (d, J=7,55 Hz, 1 H) 7,08 (t, J=7,93 Hz, 1 H) 7,14 (d, 1 H) 7,31 - 7,58 (m, J=5,29 Hz, 4 H) 7,71 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H); 10,28 (s, 1 H).

Hidrocloreto de 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-fenil-urea 78 (R³ = fenilo)

La amina **17** (0,5 g, 2,15 mmol) se dispuso previamente en tolueno (21 ml) y mediando agitación se mezcló con fenil-isocianato (0,43 g, 2,15 mmol). A continuación, se agitó durante 4 h a 115 °C y seguidamente se dejó reposar durante una noche a la temperatura ambiente, precipitando un material sólido. El material sólido se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (con una mezcla de acetato de etilo y metanol 20:1).

1-Bencil-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea 79 (R³ = fenilo)

La amina **17** (0,35 g, 1,5 mmol) se dispuso previamente en tolueno (15 ml) y mediando agitación se mezcló con bencil-isocianato (0,20 g, 1,5 mmol). A continuación, se agitó durante 4 h a 115 °C y seguidamente se dejó reposar durante una noche a la temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró hasta sequedad por evaporación en un evaporador rotatorio y se mezcló con acetato de etilo. El material sólido resultante se filtró con succión y se lavó con acetato de etilo.

1-Ciclohexil-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea 80 (R³ = fenilo)

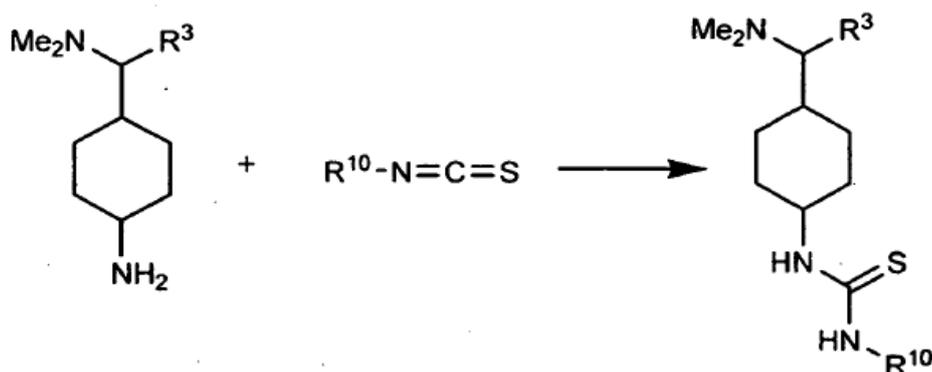
La amina **17** (0,35 g, 1,5 mmol) se dispuso previamente en tolueno (15 ml) y mediando agitación se mezcló con ciclohexil-isocianato (0,19 g, 1,5 mmol). A continuación, se agitó durante 4 h a 115 °C y seguidamente se dejó reposar durante una noche a la temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró hasta sequedad por evaporación en un evaporador rotatorio y se mezcló con acetato de etilo. El material sólido resultante se filtró con succión y se lavó con acetato de etilo.

1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea 81 (R³ = fenilo)

La amina **17** (0,35 g, 1,5 mmol) se dispuso previamente en tolueno (15 ml) y mediando agitación se mezcló con 4-bromo-fenil-isocianato (0,30 g, 1,5 mmol). A continuación, se agitó durante 4 h a 115 °C y seguidamente se dejó reposar durante una noche a la temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró hasta sequedad por evaporación en un evaporador rotatorio y se mezcló con acetato de etilo. El material sólido resultante se filtró con succión y se lavó con acetato de etilo.

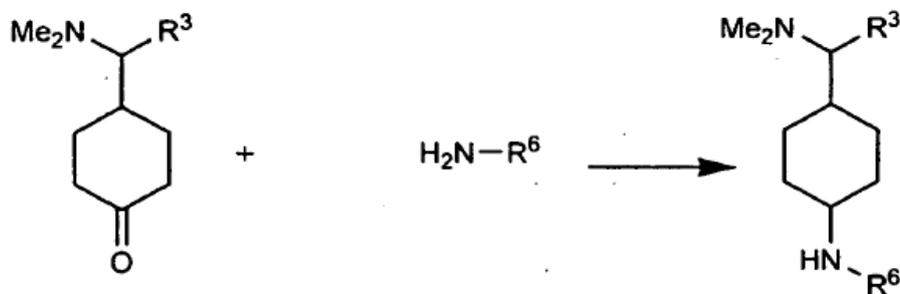
1-(4-((Dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-(4-metoxi-fenil)urea 82 (R³ = fenilo)

La amina **17** (0,35 g, 1,5 mmol) se dispuso previamente en tolueno (15 ml) y mediando agitación se mezcló con 4-metoxi-fenil-isocianato (0,22 g, 1,5 mmol). A continuación, se agitó durante 4 h a 115 °C y seguidamente se dejó reposar durante una noche a la temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró hasta sequedad por evaporación en un evaporador rotatorio y se mezcló con acetato de etilo. El material sólido resultante se filtró con succión y se lavó con acetato de etilo.

Síntesis de los derivados de tiourea (R¹ = (CH₂)_nNHCSNHR¹⁰)

Los derivados de tiourea se obtienen análogamente a los métodos descritos para la síntesis de los derivados de urea, empleándose, en lugar de los isocianatos, los correspondientes isotiocianatos.

Aminación reductora de las aminas primarias ($R^1 = (CH_2)_nNR^{6,7}$)



5 **Hidrocloruro de N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanamina 83 ($R^3 = \text{fenilo}$)**

La cetona **10** (1,0 g, 4,3 mmol) se dispuso previamente en THF (40 ml) y mediando enfriamiento con un baño de hielo se mezcló con triptamina (0,69 g, 4,3 mmol). A continuación, se añadió gota a gota ácido acético glacial (0,37 ml, 6,6 mmol). Después de haber agitado durante 15 min, se añadió rápidamente en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1,28 g, 6,1 mmol) y la tanda de reacción se agitó durante una noche a la TA. Para realizar la elaboración, primeramente se hidrolizó con precaución a 15 °C con NaHCO_3 y la suspensión de color amarillo se extrajo a continuación con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron primeramente con agua y a continuación con una solución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO_4 .

10 El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

15 **Hidrocloruro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-fenetil-ciclohexanamina 84 ($R^3 = \text{fenilo}$)**

La cetona **10** (1,0 g, 4,3 mmol) se dispuso previamente en THF (40 ml) y mediando enfriamiento con un baño de hielo se mezcló con fenetil-amina (0,52 g, 4,3 mmol). A continuación, se añadió gota a gota ácido acético glacial (0,37 ml, 6,6 mmol). Después de haber agitado durante 15 min, se añadió rápidamente en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1,28 g, 6,1 mmol) y la tanda de reacción se agitó durante una noche a la TA. Para realizar la elaboración, primeramente se hidrolizó con precaución a 15 °C con NaHCO_3 y la suspensión de color amarillo se extrajo a continuación con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron primeramente con agua y a continuación con una solución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO_4 .

20 El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

25 **Dihidrocloruro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-(3-fenil-propil)ciclohexanamina 85 ($R^3 = \text{fenilo}$)**

La cetona **10** (1,0 g, 4,3 mmol) se dispuso previamente en THF (40 ml) y mediando enfriamiento con un baño de hielo se mezcló con 3-fenil-propil-amina (0,58 g, 4,3 mmol). A continuación, se añadió gota a gota ácido acético glacial (0,37 ml, 6,6 mmol). Después de haber agitado durante 15 min, se añadió rápidamente en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1,28 g, 6,1 mmol) y la tanda de reacción se agitó durante una noche a la TA. Para realizar la elaboración, primeramente se hidrolizó con precaución a 15 °C con NaHCO_3 y la suspensión de color amarillo se extrajo a continuación con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron primeramente con agua y a continuación con una solución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO_4 .

30 El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

35 **Hidrocloruro de N-bencil-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanamina 86 ($R^3 = \text{fenilo}$)**

La cetona **10** (1,0 g, 4,3 mmol) se dispuso previamente en THF (40 ml) y mediando enfriamiento con un baño de hielo se mezcló con bencil-amina (0,46 g, 4,3 mmol). A continuación, se añadió gota a gota ácido acético glacial (0,37 ml, 6,6 mmol). Después de haber agitado durante 15 min, se añadió rápidamente en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1,28 g, 6,1 mmol) y la tanda de reacción se agitó durante una noche a la TA. Para realizar la elaboración, primeramente se hidrolizó con precaución a 15 °C con NaHCO_3 y la suspensión de color amarillo se extrajo a continuación con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron primeramente con agua y a continuación con una solución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO_4 .

40 El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

Hidrocloreto de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-(4-fenil-butil)ciclohexanamina 87 (R³ = fenilo)

La cetona **10** (1,0 g, 4,3 mmol) se dispuso previamente en THF (40 ml) y mediante enfriamiento con un baño de hielo se mezcló con butil-fenil-amina (0,65 g, 4,3 mmol). A continuación, se añadió gota a gota ácido acético glacial (0,37 ml, 6,6 mmol). Después de haber agitado durante 15 min, se añadió rápidamente en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1,28 g, 6,1 mmol) y la tanda de reacción se agitó durante una noche a la TA. Para realizar la elaboración, primeramente se hidrolizó con precaución a 15 °C con NaHCO₃ y la suspensión de color amarillo se extrajo a continuación con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron primeramente con agua y a continuación con una solución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄.

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-clorosilano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

Hidrocloreto de N-(1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanamina 88 (R³ = fenilo)

La cetona **10** (1,3 g, 5,6 mmol) se dispuso previamente en THF (40 ml) y mediante enfriamiento con un baño de hielo se mezcló con DL-alfa-metil-triptamina (0,98 g, 5,6 mmol). A continuación, se añadió gota a gota ácido acético glacial (0,48 ml, 8,4 mmol). Después de haber agitado durante 15 min, se añadió rápidamente en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1,67 g, 7,9 mmol) y la tanda de reacción se agitó durante una noche a la TA. Para realizar la elaboración, primeramente se hidrolizó con precaución a 15 °C con NaHCO₃ y la suspensión de color amarillo se extrajo a continuación con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron primeramente con agua y a continuación con una solución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄.

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (1 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-clorosilano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

¹³C-RMN (600 MHz, DMSO) 7,57; 15,20; 21,33; 21,90; 22,41; 23,22; 23,29; 24,99; 25,13; 28,46; 28,59; 29,27; 31,11; 31,18; 35,97; 43,38; 50,05; 50,12; 50,65; 50,70; 67,50; 67,55; 108,87; 111,45; 118,20; 118,46; 120,99; 124,01; 127,06; 128,93; 129,75; 130,29; 136,09.

Hidrocloreto de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-4-metoxi-bencenamina 89 (R³ = fenilo)

La cetona **10** (1,0 g, 4,3 mmol) se dispuso previamente en THF (40 ml) y mediante enfriamiento con un baño de hielo se mezcló con p-anisidina (0,53 g, 4,3 mmol). A continuación, se añadió gota a gota ácido acético glacial (0,37 ml, 6,6 mmol). Después de haber agitado durante 15 min, se añadió rápidamente en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1,28 g, 6,1 mmol) y la tanda de reacción se agitó durante una noche a la TA. Para realizar la elaboración, primeramente se hidrolizó con precaución a 15 °C con NaHCO₃ y la suspensión de color amarillo se extrajo a continuación con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron primeramente con agua y a continuación con una solución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄.

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-clorosilano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

Dihidrocloreto de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-(4-metoxi-bencil)ciclohexanamina 90 (R³ = fenilo)

La cetona **10** (1,0 g, 4,3 mmol) se dispuso previamente en THF (40 ml) y mediante enfriamiento con un baño de hielo se mezcló con 4-metoxi-bencil-amina (0,59 g, 4,3 mmol). A continuación, se añadió gota a gota ácido acético glacial (0,37 ml, 6,6 mmol). Después de haber agitado durante 15 min, se añadió rápidamente en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1,28 g, 6,1 mmol) y la tanda de reacción se agitó durante una noche a la TA. Para realizar la elaboración, primeramente se hidrolizó con precaución a 15 °C con NaHCO₃ y la suspensión de color amarillo se extrajo a continuación con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron primeramente con agua y a continuación con una solución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄.

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-clorosilano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

Hidrocloreto de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-(4-fluoro-bencil)ciclohexanamina 91 (R³ = fenilo, R¹² = 4-fluoro-bencilo)

La cetona **10** (1,0 g, 4,3 mmol) se dispuso previamente en THF (40 ml) y mediante enfriamiento con un baño de hielo se mezcló con 4-fluoro-bencil-amina (0,54 g, 4,3 mmol). A continuación, se añadió gota a gota ácido acético glacial (0,37 ml, 6,6 mmol). Después de haber agitado durante 15 min, se añadió rápidamente en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1,28 g, 6,1 mmol) y la tanda de reacción se agitó durante una noche a la TA. Para realizar la elaboración, primeramente se hidrolizó con precaución a 15 °C con NaHCO₃ y la suspensión de color amarillo se extrajo a continuación con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron primeramente con agua y a continuación con una solución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄.

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-clorosilano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

Hidrocloreto de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-bencenamina 92 (R³ = fenilo)

La cetona **10** (3,95 g, 17,1 mmol) se dispuso previamente en THF (60 ml) y mediante enfriamiento con un baño de hielo se mezcló con anilina (1,59 g, 17,1 mmol). A continuación, se añadió gota a gota ácido acético glacial (1,46 ml, 25,6 mmol). Después de haber agitado durante 15 min, se añadió rápidamente en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (5,07 g, 23,9 mmol) y la tanda de reacción se agitó durante una noche a la TA. Para realizar la elaboración, primeramente se hidrolizó con precaución a 15 °C con NaHCO₃ y la suspensión de color amarillo se extrajo a continuación con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron primeramente con agua y a continuación con una solución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄.

El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (con dietil-éter).

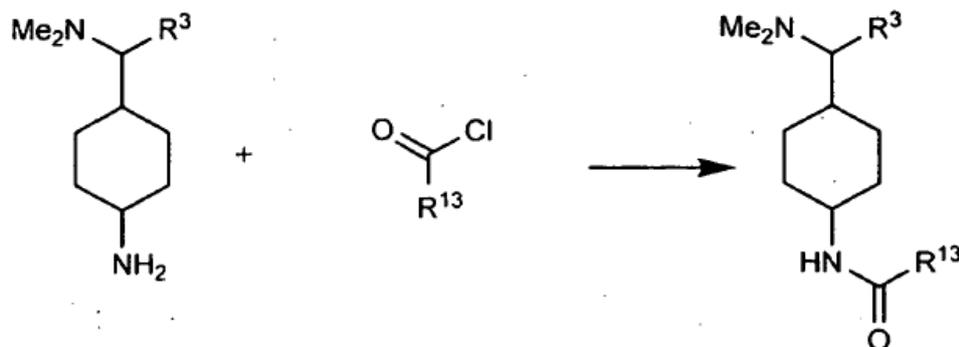
El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

Prescripción de síntesis para la síntesis automatizada

En un vaso roscado seco, equipado con una caperuza septo de separación, a la TA se pesaron inicialmente 140 μmol de una resina de triacetoxiborohidruro (0,078 g, 140 μmol de triacetoxiborohidruro) y se mezclaron con THF (1 ml). A continuación, se añadió en primer lugar una solución del derivado de ciclohexanona (100 μmol, 1 ml, 0,1 M en THF) y luego se añadió una solución de la amina (100 μmol, 1 ml, 0,1 M en THF). La solución de reacción se agitó durante 16 h a la TA en el Synthesis 1 Solid de Heidolph.

Para realizar la elaboración, las tandas se filtraron con succión a través de una unidad de filtración, la resina se enjuagó posteriormente con 1,5 ml de THF y el material filtrado se concentró a continuación en el GeneVac.

Análogamente, se prepararon 2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)-ciclohexilamina)-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo, el diastereoisómero más polar **174** y el diastereoisómero menos polar **175**.

Amidación de la amina primaria (R¹ = (CH₂)_nNHCOR¹³)**Hidrocloreto de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-2-etil-butanamida 93 (R³ = fenilo)**

La amina **17** (0,43 g, 1,9 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se mezcló con una pizca de espátula de DMAP. A continuación, se añadió gota a gota cloruro de 2-etil-butirilo (0,27 g, 2,0 mmol) a -10 °C y la tanda de reacción se dejó en agitación posteriormente durante una noche a la TA.

A la suspensión se le añadieron 2 ml de KOH 5 N y a continuación se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron por evaporación.

La purificación se efectuó mediante una cromatografía en columna (agente eluyente: una mezcla de acetato de etilo y metanol: 20 : 1).

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

Hidrocloreto de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-benzamida 94 (R³ = fenilo)

La amina **17** (0,40 g, 1,7 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se mezcló con una pizca de espátula de DMAP. A continuación, se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (0,27 g, 1,9 mmol) a -10 °C y la tanda de reacción se dejó en agitación posteriormente durante una noche a la TA.

A la suspensión se le añadieron 2 ml de KOH 5 N y a continuación se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron por evaporación.

La purificación se efectuó mediante una cromatografía en columna (agente eluyente: una mezcla de acetato de etilo y metanol: 20 : 1).

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

Prescripción de síntesis para la síntesis automatizada

En un vaso roscado seco equipado con una caperuza septo de separación, a la TA se dispuso previamente una solución de la amina (100 μ mol, 1 ml, 0,1 M en piridina) y se mezcló con 100 μ mol de una solución de trietilamina (mezclada con DMAP: 1 mg/10 ml de solución)(100 μ mol, 1 ml, 0,1 M en piridina), así como con un derivado de cloruro de ácido (300 μ mol, 1 ml, 0,3 M en piridina). La solución de reacción se agitó durante 24 h a la TA. A continuación, se añadieron a la TA 3 ml de diclorometano y se mezcló con una solución al 9,5 % de NaHCO₃ (1 ml). La solución se mezcló a fondo durante 30 min.

Las fases se separaron. La fase acuosa se mezcló con DCM (2 ml) y se mezcló a fondo intensamente durante 15 min en un reactor giratorio. Después de haber centrifugado, la fase orgánica se separó y se reunió con la primera fracción. La fase acuosa se extrajo análogamente una segunda vez con DCM. A continuación, las fases orgánicas reunidas se secaron sobre un cartucho de MgSO₄ y se concentraron por evaporación.

Se sintetizaron de esta manera los siguientes Ejemplos. La analítica se efectuó mediante una HPLC MS (ESI). En todos los casos aquí expuestos, la masa se encontró como M + 1.

N°	Nombre	Masa
176	N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-metoxi-bencil)-acetamida	394,26
177	N-(1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-acetamida (diastereoisómero más polar)	431,29
178	N-(1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-acetamida (diastereoisómero menos polar)	431,29
179	N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-fluoro-bencil)-acetamida	382,24
180	N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-fenil-butiramida	378,27
181	N-(2-(1 H-indol-3-il)etil)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-butiramida	445,31
182	N-(2-(1 H-indol-3-il)etil)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-acetamida	417,28
183	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	392,19
184	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico	438,24
185	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-4-propil-benzamida	384,22
186	3-ciano-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-benzamida	367,17
187	3-cloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida	370,18
188	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico	406,15
189	3,4-dicloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida	404,14
190	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	422,20
191	{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico	424,14
192	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida	428,15
193	[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico	348,13
194	3,5-dicloro-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-benzamida	410,10
195	[4-(dimetilamino-tiofen-2-ylmetil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico	412,10
196	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2,4,5-trifluoro-benzamida	390,19
197	3-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida	414,13
198	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-4-metil-benzamida	356,19
199	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-3-metoxi-benzamida	372,19
200	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-3,3-dimetil-butiramida	336,22
201	[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-terc.-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	402,25
202	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2,4-dimetoxi-benzamida	402,20
203	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3-trifluorometil-benzamida	404,21
204	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-3,5-difluoro-benzamida	390,19
205	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	422,20
206	2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida	384,20
207	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-metoxi-benzamida	372,19
208	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-metilsulfanil-nicotinamida	389,16
209	3,4-dicloro-N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-benzamida	422,13
210	N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero más polar)	450,23
211	{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico	424,14
212	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-3,4,5-trimetoxi-benzamida	432,21
213	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-etilsulfanil-nicotinamida	403,18
214	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico	416,25
215	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-fenoxi-propionamida (diastereoisómero menos polar)	398,24
216	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2,4-dimetoxi-benzamida	396,24

ES 2 368 594 T3

N°	Nombre	Masa
217	4-terc.-butil-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida	392,28
218	2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-nicotinamida	485,14
219	2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-acetamida	390,15
220	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-p-toliloxi-nicotinamida	449,21
221	[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)-tiofeno-2-carboxílico	488,10
222	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-fenoxi-propionamida (diastereoisómero más polar)	398,24
223	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-terc.-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	396,29
224	[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico	347,17
225	5-bromo-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-nicotinamida	421,08
226	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido naftil-1-carboxílico	386,24
227	N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero menos polar)	450,23
228	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3,3-dimetil-butiramida (diastereoisómero más polar)	330,27
229	[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-furano-3-carboxílico	456,16
230	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-fenoxi-propionamida	380,25
231	{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	410,18
232	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-furano-3-carboxílico	450,21
233	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico	530,15
234	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-fenil-butiramida (diastereoisómero menos polar)	378,27
235	5-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-nicotinamida	415,13
236	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido adamantano-1-carboxílico	394,30
237	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico	419,20
238	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico	433,22
239	[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-carboxílico	467,17
240	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-fenil-acetamida	368,23
241	3-cloro-N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-benzamida	398,21
242	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-4-metil-benzamida	350,24
243	3,5-dicloro-N-[4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-benzamida	422,13
244	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2,3,6-trifluoro-benzamida	390,19
245	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (diastereoisómero menos polar)	342,18
246	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3,3-dimetil-butiramida (diastereoisómero menos polar)	330,27
247	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-terc.-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	396,29
248	N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-3-metil-benzamida	378,27
249	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (diastereoisómero más polar)	342,18
250	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-fenil-butiramida (diastereoisómero más polar)	378,27
251	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-butiramida	348,26
252	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 3-cloro-4-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico	454,12
253	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico	530,15
254	2-benciloxi-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida	380,25
255	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-tiofen-2-il-acetamida	356,19
256	{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico	451,21
257	2-(4-cloro-fenoxi)-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-nicotinamida	469,16
258	N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-4-fluoro-benzamida	382,24
259	5-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-nicotinamida	415,13
260	[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-bromo-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	452,12
261	3-ciano-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida	361,22
262	N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-4-fluoro-benzamida	372,20
263	3-bromo-N-[4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-benzamida	432,12

ES 2 368 594 T3

N°	Nombre	Masa
264	{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico	437,19
265	{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 2,5-dimetil-furano-3-carboxílico	372,22
266	{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico	434,24
267	{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-carboxílico	437,19
268	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-bromo-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	446,17
269	3-cloro-N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-4-fluoro-benzamida	406,16
270	3,4-dicloro-N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-benzamida	422,13
271	N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2,4,5-trifluoro-benzamida	408,18
272	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido ciclohexanocarboxílico	342,27
273	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-fenil-butiramida	396,26
274	2-(4-cloro-fenil)-N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acetamida	402,19
275	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3-nitro-benzamida	381,21
276	N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-2,5-difluoro-benzamida	400,23
277	3-bromo-N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-benzamida	442,16
278	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2,6-difluoro-benzamida	390,19
279	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2,5-dimetil-furano-3-carboxílico	354,23
280	3-cloro-N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-4-fluoro-benzamida	406,16
281	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-5-fluoro-2-trifluorometil-benzamida	422,20
282	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico	341,21
283	[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico	481,19
284	2-(4-cloro-fenoxi)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida	400,19
285	{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-furano-3-carboxílico	468,20
286	2-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida	414,13
287	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2,6-dimetoxi-benzamida	396,24
288	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido ciclopentanocarboxílico	328,25
289	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-carboxílico	461,21
290	{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico	412,17
291	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-tiofen-2-il-acetamida	376,16
292	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	406,21
293	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico	420,16
294	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3,4-difluoro-benzamida (diastereoisómero menos polar)	386,22
295	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-3,3-dimetil-butiramida	362,27
296	2-bromo-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida	434,10
297	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2,2-difenil-acetamida	446,24
298	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3,3-dimetil-butiramida	344,28
299	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-metilsulfanil-nicotinamida	397,22
300	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2,6-dimetoxi-benzamida	416,21
301	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-3,3-dimetil-butiramida	350,24
302	[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	412,16
303	{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico	438,15
304	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenoxi-propionamida	400,22
305	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-metoxi-benzamida	386,20
306	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenil-acetamida	364,25
307	3-bromo-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida	434,10
308	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	442,17
309	N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-3,3-dimetil-butiramida	378,24
310	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-etilsulfanil-nicotinamida	411,23
311	2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida	404,17
312	N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2,2-difenil-acetamida	474,24
313	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2,6-difluoro-benzamida	392,17
314	{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	424,20
315	N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-metilsulfanil-nicotinamida	431,18

N°	Nombre	Masa
316	N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-tiofen-2-il-acetamida	404,17
317	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-metil-benzamida (diastereoisómero menos polar)	364,25
318	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico	452,26
319	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero más polar)	382,24
320	N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida	428,22
321	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenil-butiramida	392,28
322	N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-3,3-dimetil-butiramida	362,27
323	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenoxi-propionamida	394,26
324	2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida	398,21
325	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-metil-benzamida (diastereoisómero más polar)	364,25
326	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero menos polar)	418,22
327	{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico	470,25
328	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico	356,19
329	3,5-dicloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida	418,16
330	{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico	464,22
331	3-cloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida	384,20
332	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenoxi-propionamida (diastereoisómero más polar)	412,25
333	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero más polar)	418,22
334	{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (diastereoisómero más polar)	374,18
335	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico	433,22
336	{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (diastereoisómero menos polar)	440,17
337	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-p-toliloxi-nicotinamida	475,26
338	2,4,6-tricloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida	452,12
339	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico	452,26
340	{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (diastereoisómero menos polar)	374,18
341	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenoxi-propionamida (diastereoisómero menos polar)	412,25
342	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-metil-butiramida (diastereoisómero más polar)	348,26
343	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-tiofen-2-il-acetamida	388,20
344	{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	424,20
345	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico	430,26
346	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenoxi-propionamida	412,25
347	3-ciano-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida	381,19
348	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero menos polar)	382,24
349	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida	394,26
350	N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida	454,20
351	N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-etilsulfanil-nicotinamida	445,20
352	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-p-toliloxi-nicotinamida (diastereoisómero más polar)	463,23
353	{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico	448,25
354	2-cloro-N-[4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil]-benzamida	418,16
355	2-cloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida	385,19
356	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-4-propil-benzamida	398,24
357	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3,4-difluoro-benzamida (diastereoisómero más polar)	386,22
358	3-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida	428,15
359	N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-tiofen-2-il-acetamida	388,20

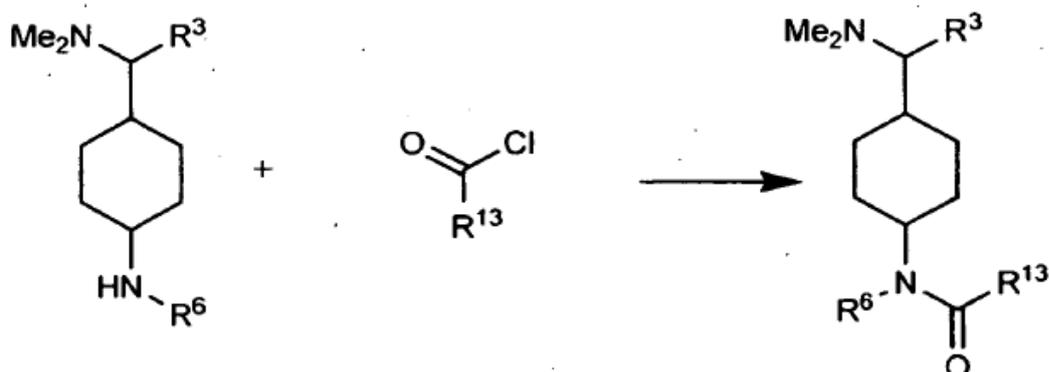
ES 2 368 594 T3

N°	Nombre	Masa
360	2-(4-cloro-fenoxi)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida (diastereoisómero menos polar)	477,22
361	2,4-dicloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida	418,16
362	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3-metil-benzamida	364,25
363	2-bromo-N-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida	446,14
364	N-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil]-3-trifluorometil-benzamida	436,21
365	{4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico	451,21
366	[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-terc.-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	416,26
367	[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)-tiofen-2-carboxílico	502,12
368	N-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil]-2-metoxi-benzamida	398,24
369	N-[4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil]-3-trifluorometil-benzamida	452,18
370	{4-(dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil}-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico	470,25
371	3,5-dicloro-N-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida	436,15
372	{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido benzo[b]tiofen-3-carboxílico (diastereoisómero más polar)	440,17
373	{4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico	448,25
374	2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida	493,20
375	[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 4-bromo-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	466,14
376	{4-(dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofen-3-carboxílico	438,15
378	N-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil]-2-metil-butiramida (diastereoisómero menos polar)	348,26
379	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico	355,23
380	[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido benzo[b]tiofen-3-carboxílico	434,24
381	N-[4-(dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil]-2-metilsulfanil-nicotinamida	415,21
382	N-[4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil]-2-p-toliloxi-nicotinamida	491,23
383	2-(4-cloro-fenoxi)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida (diastereoisómero más polar)	477,22
384	N-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil]-2-metil-benzamida	382,24
385	{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico	389,19
386	5-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida	429,14
387	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-metil-butiramida	330,27
388	N-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil]-2-etilsulfanil-nicotinamida	429,22
389	N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-p-toliloxi-nicotinamida (diastereoisómero menos polar)	463,23
390	[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 4-bromo-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	460,18
391	N-[4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil]-2-fenoxi-propionamida	428,22
392	N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3,5-dinitro-benzamida	440,21
393	N-[4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil]-3-metoxi-benzamida	414,21
394	2-bromo-N-[4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil]-benzamida	462,11
395	2-bromo-N-(2-[4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil]-etil)-benzamida	476,12
396	2-bromo-N-(2-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-etil)-benzamida	460,15
397	3-cloro-N-[2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil]-benzamida (diastereoisómero más polar)	398,21
398	3-cloro-N-[2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil]-benzamida (diastereoisómero menos polar)	398,21
399	3-cloro-N-(2-[4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil]-etil)-benzamida	432,17
400	3-cloro-N-(2-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]etil)-benzamida (diastereoisómero menos polar)	416,20
401	3-cloro-N-(2-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-etil)-benzamida (diastereoisómero más polar)	416,20
402	2-cloro-N-[2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil]-benzamida	398,21
403	2-cloro-N-(2-[4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil]-etil)-benzamida	432,17
404	2-cloro-N-(2-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-etil)-benzamida	416,20
405	4-cloro-N-[2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil]-benzamida	398,21

N°	Nombre	Masa
406	4-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida	416,20
407	N-(2-{4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-etil)-4-fluoro-benzamida	382,24
408	N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-4-fluoro-benzamida	416,20
409	N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-4-fluoro-benzamida	400,23
410	N-(2-{4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-etil)-2-fluoro-benzamida	382,24
411	N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-fluoro-benzamida	400,23
412	N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-3-metil-benzamida	396,26
413	2,6-dicloro-N-(2-{4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-etil)-benzamida	432,17
414	N-(2-{4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-benzamida	394,26
415	N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-benzamida	412,25
416	3,4-dicloro-N-(2-{4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-etil)-benzamida	432,17
417	N-(2-{4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-etil)-2-metil-benzamida (diastereoisómero más polar)	378,27
418	N-(2-{4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-etil)-2-metil-benzamida (diastereoisómero menos polar)	378,27
419	N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2-metil-benzamida	412,23
420	N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-metil-benzamida	396,26
421	4-ciano-N-(2-{4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-etil)-benzamida	389,25
422	3-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida	416,20
423	3-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida (diastereoisómero menos polar)	416,20
424	3-cloro-N-(2-{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}-etil)-benzamida	404,17
425	2-cloro-N-(2-{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}-etil)-benzamida	404,17
426	N-(2-{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}-etil)-4-fluoro-benzamida	388,20
427	N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-fluoro-benzamida	400,23
428	N-(2-{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}-etil)-2-fluoro-benzamida	388,20
429	N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-3-metil-benzamida	396,26
430	N-(2-{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}-etil)-3-metil-benzamida	384,22
431	2,6-dicloro-N-(2-{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}-etil)-benzamida	438,13
432	N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-benzamida	412,25
433	N-(2-{4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-etil)-3,5-difluoro-benzamida	400,23
434	N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-3,5-difluoro-benzamida	434,19
435	N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-3,5-difluoro-benzamida	418,22
436	N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2,4-difluoro-benzamida	434,19
437	2,4-dicloro-N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-5-fluoro-benzamida	484,13
438	2,4-dicloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-5-fluoro-benzamida (diastereoisómero más polar)	468,15
439	2,4-dicloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-5-fluoro-benzamida (diastereoisómero menos polar)	468,15
440	2,4-dicloro-N-(2-{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}-etil)-5-fluoro-benzamida	456,12
441	2-cloro-N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-nicotinamida	433,17
442	2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-amida de ácido naftaleno-2-carboxílico	432,26
443	N-(2-{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}-etil)-4-propil-benzamida	412,25
444	N-(2-{4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-etil)-3,4-difluoro-benzamida	400,23
445	N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-3,4-difluoro-benzamida	434,19
446	N-(2-{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}-etil)-3,4-difluoro-benzamida	406,19
447	N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-3-metoxi-benzamida	412,25
448	N-(2-{4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-etil)-2,2-difenil-acetamida	454,30
449	{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico	466,28
450	2-benciloxi-N-(2-{4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-etil)-acetamida	408,28
451	N-(2-{4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-etil)-2-fenil-acetamida	378,27
452	{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico	370,21
453	N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida	426,27
454	N-(2-{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}-etil)-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida	414,23
455	N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2-fenil-butiramida	440,26
456	N-(2-{4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil}-etil)-2-fenil-butiramida	412,25
457	{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	420,22
458	N-(2-{4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-etil)-4-nitro-benzamida	409,24
459	3-bromo-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida	460,15
460	N-(2-{4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-etil)-2,3,4,5,6-pentafluoro-benzamida	454,20
461	N-(2-{4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-etil)-2,6-difluoro-benzamida	400,23

N°	Nombre	Masa
462	N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2,6-difluoro-benzamida	418,22
463	{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico	447,23
464	(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico	465,22
465	{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	426,18
466	N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-metilsulfanil-nicotinamida	411,23
467	{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico	444,28
468	{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-carboxílico	489,24
469	{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico	519,15
470	2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-nicotinamida (diastereoisómero más polar)	507,21
471	2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-nicotinamida (diastereoisómero menos polar)	507,21
472	{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido benzo[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico	422,21
473	5-bromo-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-nicotinamida	443,16
474	{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico	434,18
475	(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico	452,17
476	{2-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico	462,21
477	3-ciano-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida	389,25
478	N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2,4-dimetoxi-benzamida	424,27
479	2-cloro-N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-benzamida	384,20
480	N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-4-fluoro-benzamida	368,23
481	N-(2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)etil)-4-fluoro-benzamida	382,24
482	N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-2-fluoro-benzamida	368,23
483	N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-3-metil-benzamida	364,25
484	N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-2-metoxi-benzamida	380,25
485	N-(2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)etil)-3,5-dimetoxi-benzamida	424,27
486	N-((4-((dimetilamino)(3-fluoro-fenil)metil)ciclohexil)metil)-2,6-dimetoxi-benzamida	428,25
487	N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-2,4-difluoro-benzamida	386,22
488	N-((4-((dimetilamino)(tiofen-2-il)metil)ciclohexil)metil)-3-metoxi-benzamida	386,20
489	N-((4-((dimetilamino)(tiofen-2-il)metil)ciclohexil)metil)-3,4,5-trimetoxi-benzamida	446,22
497	4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil}-amida de ácido 3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico	410,18
498	2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico	370,24
499	4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico	422,21
500	{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 3-ciclopropilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico	400,23
501	2-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 3-metoximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico	428,28

Amidación de las aminas secundarias ($R^1 = (CH_2)_nNR^6R^7$, $R^7 = COR^{13}$)



Hidrocloruro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(3-fenil-propil)-acetamida 95 (R³= fenilo)

La amina **85** (1,1 g, 3,1 mmol) se disolvió en piridina anhidra (20 ml) y se mezcló con anhídrido de ácido acético (3,2 g, 31,4 mmol) a la temperatura ambiente. La tanda de reacción se agitó durante una noche a la TA. Con el fin de eliminar el anhídrido de ácido acético en exceso, la tanda de reacción se mezcló con tolueno (20 ml) y se concentró por evaporación en un evaporador rotatorio. Este proceso se repitió todavía dos veces. El residuo se mezcló con NaOH 1 N y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica, después de haberla secado sobre Na₂SO₄, se concentró por evaporación en un evaporador rotatorio. La purificación del producto bruto se efectuó mediante una cromatografía de resolución rápida (agente eluyente: dietil-éter).

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (3 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

Hidrocloruro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-fenil-acetamida 96 (R³ = fenilo)

La amina **92** (0,9 g, 2,9 mmol) se disolvió en piridina anhidra (20 ml) y se mezcló con anhídrido de ácido acético (2,98 g, 29,2 mmol) a la temperatura ambiente. La tanda de reacción se agitó durante una noche a la TA. Con el fin de eliminar el anhídrido de ácido acético en exceso, la tanda de reacción se mezcló con tolueno (20 ml) y se concentró por evaporación en un evaporador rotatorio. Este proceso se repitió todavía dos veces. El residuo se mezcló con NaOH 1 N y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica, después de haberla secado sobre Na₂SO₄, se concentró por evaporación en un evaporador rotatorio. La purificación del producto bruto se efectuó mediante una cromatografía en columna (agente eluyente: una mezcla de acetato de etilo y metanol 20 : 1)

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (5 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO) 23,20; 25,16; 25,89; 25,58; 25,64; 31,45; 37,09; 42,93; 52,97; 68,87; 127,93; 128,73; 129,17; 129,81; 130,08; 130,92; 140,02; 168,62.

Hidrocloruro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-fenil-butil)-propionamida 97 (R³ = fenilo)

La amina **87** (0,49 g, 1,3 mmol) se disolvió en DCM (1 ml), se mezcló con trietilamina (0,27 g, 2,7 mmol) y con una pizca de espátula de DMAP, y se enfrió a -10 °C. Se añadió el cloruro de propionilo (0,19 g, 2,7 mmol) disuelto en DCM (2 ml), y la tanda de reacción se agitó durante 5 h a la TA. Para realizar la elaboración se añadió KOH (5 N, 2 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo todavía dos veces más, en cada caso con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron por evaporación. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (con una mezcla de dietil-éter y metanol 40 : 1).

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

Hidrocloruro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-fenil-butil)-acetamida 98 (R³ = fenilo)

La amina **87** (0,50 g, 1,4 mmol) se disolvió en DCM (1 ml), se mezcló con trietilamina (0,28 g, 2,8 mmol) y con una pizca de espátula de DMAP, y se enfrió a -10 °C. Se añadió el cloruro de acetilo (0,16 g, 2,1 mmol) disuelto en DCM (2 ml), y la tanda de reacción se agitó durante 5 h a la TA. Para realizar la elaboración se añadió KOH (5 N, 2 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo todavía dos veces más, en cada caso con 5 ml de DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron por evaporación. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (con una mezcla de dietil-éter y metanol 20 : 1).

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

Hidrocloruro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida 99 (R³ = fenilo)

La amina **89** (0,68 g, 2,0 mmol) se disolvió en DCM (2 ml), se mezcló con trietilamina (0,41 g, 4,0 mmol) y con una pizca de espátula de DMAP, y se enfrió a -10 °C. Se añadió el cloruro de acetilo (0,24 g, 3,0 mmol) disuelto en DCM (2 ml), y la tanda de reacción se agitó durante 5 h a la TA. Para realizar la elaboración se añadió KOH (5 N, 2 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo todavía dos veces más, en cada caso con 5 ml de DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron por evaporación. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (con una mezcla de dietil-éter y metanol 20 : 1).

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (4 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO) 21,21; 23,16; 23,64; 23,77; 24,01; 29,65; 35,24; 41,02; 50,71; 53,27; 67,02; 112,32; 126,83; 127,53; 128,95; 130,65; 156,49; 167,10.

Hidrocloruro de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-acetamida 100 (R³ = fenilo)

La amina **86** (0,9 g, 2,8 mmol) se disolvió en piridina anhidra (18 ml) y se mezcló con anhídrido de ácido acético (2,85 g, 27,9 mmol) a la temperatura ambiente. La tanda de reacción se agitó durante una noche a la TA. Con el fin

de eliminar el anhídrido de ácido acético en exceso, la tanda de reacción se mezcló con tolueno (20 ml) y se concentró por evaporación en un evaporador rotatorio. Este proceso se repitió todavía dos veces. El residuo se mezcló con NaOH 1 N y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica, después de haberla secado sobre Na₂SO₄, se concentró por evaporación en un evaporador rotatorio. La purificación del producto bruto se efectuó mediante una cromatografía en columna (agente eluyente: una mezcla de acetato de etilo y metanol 20 : 1) El producto se disolvió en metil-etil-cetona (5 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-clorosilano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

10 **Hidrocloreto de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-2-etil-butanamida 101 (R³ = fenilo)**

La amina **86** (0,5 g, 1,6 mmol) se disolvió en DCM (1,6 ml), se mezcló con trietilamina (0,31 g, 3,1 mmol) y con una pizca de espátula de DMAP, y se enfrió a -10 °C. Se añadió el cloruro de 2-etil-butilo (0,31 g, 2,3 mmol) disuelto en DCM (2,8 ml), y la tanda de reacción se agitó durante 16 h a la TA. Para realizar la elaboración se añadió KOH (5 N, 10 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo todavía dos veces más, en cada caso con 5 ml de DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron por evaporación. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (con dietil-éter). El producto se disolvió en metil-etil-cetona (3 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-clorosilano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

20 **Hidrocloreto de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-butiramida 102 (R³ = fenilo)**

La amina **86** (0,5 g, 1,6 mmol) se disolvió en DCM (1,6 ml), se mezcló con trietilamina (0,31 g, 3,1 mmol) y con una pizca de espátula de DMAP, y se enfrió a -10 °C. Se añadió el cloruro de ácido butírico (0,25 g, 2,3 mmol) disuelto en DCM (2,8 ml), y la tanda de reacción se agitó durante 16 h a la TA. Para realizar la elaboración se añadió KOH (5 N, 10 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo todavía dos veces más, en cada caso con 5 ml de DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron por evaporación. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (con dietil-éter). El producto se disolvió en metil-etil-cetona (3 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-clorosilano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

35 **Hidrocloreto de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-4-fluoro-benzamida 103 (R³ = fenilo)**

La amina **86** (0,5 g, 1,6 mmol) se disolvió en DCM (1,6 ml), se mezcló con trietilamina (0,31 g, 3,1 mmol) y con una pizca de espátula de DMAP, y se enfrió a -10 °C. Se añadió el cloruro de 4-fluoro-benzoilo (0,37 g, 2,3 mmol) disuelto en DCM (2,8 ml), y la tanda de reacción se agitó durante 16 h a la TA. Para realizar la elaboración se añadió KOH (5 N, 10 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo todavía dos veces más, en cada caso con 5 ml de DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron por evaporación. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (con dietil-éter).

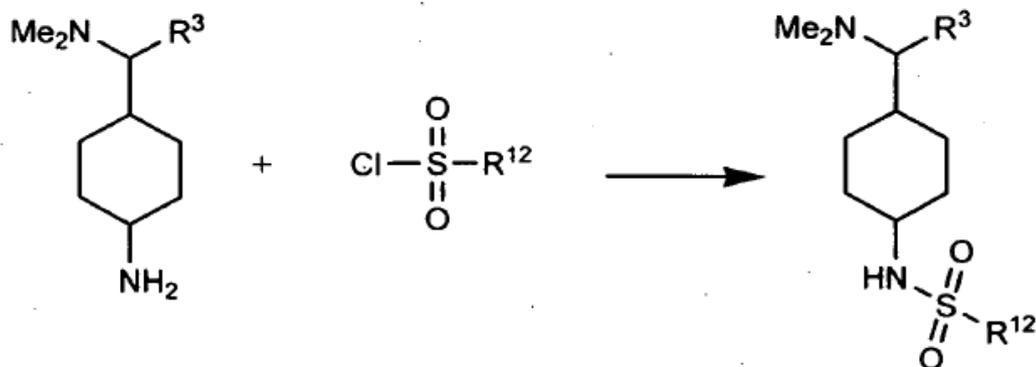
40 El producto se disolvió en metil-etil-cetona (4 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-clorosilano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

45 **Hidrocloreto de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-benzamida 104 (R³ = fenilo)**

La amina **86** (0,5 g, 1,6 mmol) se disolvió en DCM (1,6 ml), se mezcló con trietilamina (0,31 g, 3,1 mmol) y con una pizca de espátula de DMAP, y se enfrió a -10 °C. Se añadió el cloruro de benzoilo (0,33 g, 2,3 mmol) disuelto en DCM (2,8 ml), y la tanda de reacción se agitó durante 16 h a la TA. Para realizar la elaboración se añadió KOH (5 N, 10 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo todavía dos veces más, en cada caso con 5 ml de DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron por evaporación. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (con dietil-éter). El producto se disolvió en metil-etil-cetona (5 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-clorosilano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

55 **Hidrocloreto de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-2-etil-N-fenil-butanamida 105 (R³ = fenilo)**

La amina **92** (0,55 g, 1,8 mmol) se disolvió en DCM (1,8 ml), se mezcló con trietilamina (0,36 g, 3,6 mmol) y con una pizca de espátula de DMAP, y se enfrió a -10 °C. Se añadió el cloruro de 2-etil-butilo (0,36 g, 2,7 mmol) disuelto en DCM (3,2 ml), y la tanda de reacción se agitó durante 16 h a la TA. Para realizar la elaboración se añadió KOH (5 N, 10 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo todavía dos veces más, en cada caso con 5 ml de DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron por evaporación. El producto bruto se purificó mediante una HPLC preparativa.

Sulfonilación de las aminas primarias ($R^1 = (CH_2)_nNHSO_2R^{12}$)**Hidrocloruro de 4-cloro-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-bencenosulfonamida 106 ($R^3 = \text{fenilo}$)**

La amina **17** (0,24 g, 1 mmol) se disolvió en DCM (6,9 ml) y primeramente se mezcló con trietilamina (0,13 g, 1,2 mmol) y luego con cloruro de ácido 4-cloro-bencenosulfónico (0,44 g, 2,1 mmol) y se agitó durante 22 h a la temperatura ambiente. Después de haber finalizado la reacción, se hidrolizó primeramente con agua y a continuación se ajustó a carácter alcalino con una solución de Na_2CO_3 . El producto se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró por evaporación. La purificación se efectuó mediante una cromatografía en columna (con una mezcla de acetato de etilo y metanol 20 : 1).

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (5 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

Hidrocloruro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-4-metoxi-bencenosulfonamida 107 ($R^3 = \text{fenilo}$)

La amina **17** (0,24 g, 1 mmol) se disolvió en DCM (6,9 ml) y primeramente se mezcló con trietilamina (0,13 g, 1,2 mmol) y luego con cloruro de ácido 4-metoxi-bencenosulfónico (0,43 g, 2,1 mmol) y se agitó durante 22 h a la temperatura ambiente. Después de haber finalizado la reacción, se hidrolizó primeramente con agua y a continuación se ajustó a carácter alcalino con una solución de Na_2CO_3 . El producto se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró por evaporación. La purificación se efectuó mediante una cromatografía en columna (con una mezcla de acetato de etilo y metanol 20 : 1).

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (5 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

Hidrocloruro de 4-terc.-butil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-bencenosulfonamida 108 ($R^3 = \text{fenilo}$)

La amina **17** (0,24 g, 1 mmol) se disolvió en DCM (6,9 ml) y primeramente se mezcló con trietilamina (0,13 g, 1,2 mmol) y luego con cloruro de ácido 4-terc.-butil-bencenosulfónico (0,48 g, 2,1 mmol) y se agitó durante 22 h a la temperatura ambiente. Después de haber finalizado la reacción, se hidrolizó primeramente con agua y a continuación se ajustó a carácter alcalino con una solución de Na_2CO_3 . El producto se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró por evaporación. La purificación se efectuó mediante una cromatografía en columna (con una mezcla de acetato de etilo y metanol 20 : 1).

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (5 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

Hidrocloruro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-2-nitro-bencenosulfonamida 109 ($R^3 = \text{fenilo}$)

La amina **17** (0,24 g, 1 mmol) se disolvió en DCM (6,9 ml) y primeramente se mezcló con trietilamina (0,13 g, 1,2 mmol) y luego con cloruro de ácido 2-nitro-bencenosulfónico (0,46 g, 2,1 mmol) y se agitó durante 22 h a la temperatura ambiente. Después de haber finalizado la reacción, se hidrolizó primeramente con agua y a continuación se ajustó a carácter alcalino con una solución de Na_2CO_3 . El producto se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró por evaporación en vacío. La purificación se efectuó mediante una cromatografía en columna (con una mezcla de acetato de etilo y metanol 20 : 1).

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (5 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

Hidrocloruro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-bencenosulfonamida 110 ($R^3 = \text{fenilo}$)

La amina **17** (0,24 g, 1 mmol) se disolvió en DCM (6,9 ml) y primeramente se mezcló con trietilamina (0,13 g, 1,2 mmol) y luego con cloruro de ácido bencenosulfónico (0,36 g, 2,1 mmol) y se agitó durante 22 h a la temperatura ambiente. Después de haber finalizado la reacción, se hidrolizó primeramente con agua y a continuación se ajustó a carácter alcalino con una solución de Na_2CO_3 . El producto se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 y se

concentró por evaporación. La purificación se efectuó mediante una cromatografía en columna (con una mezcla de acetato de etilo y metanol 20 : 1).

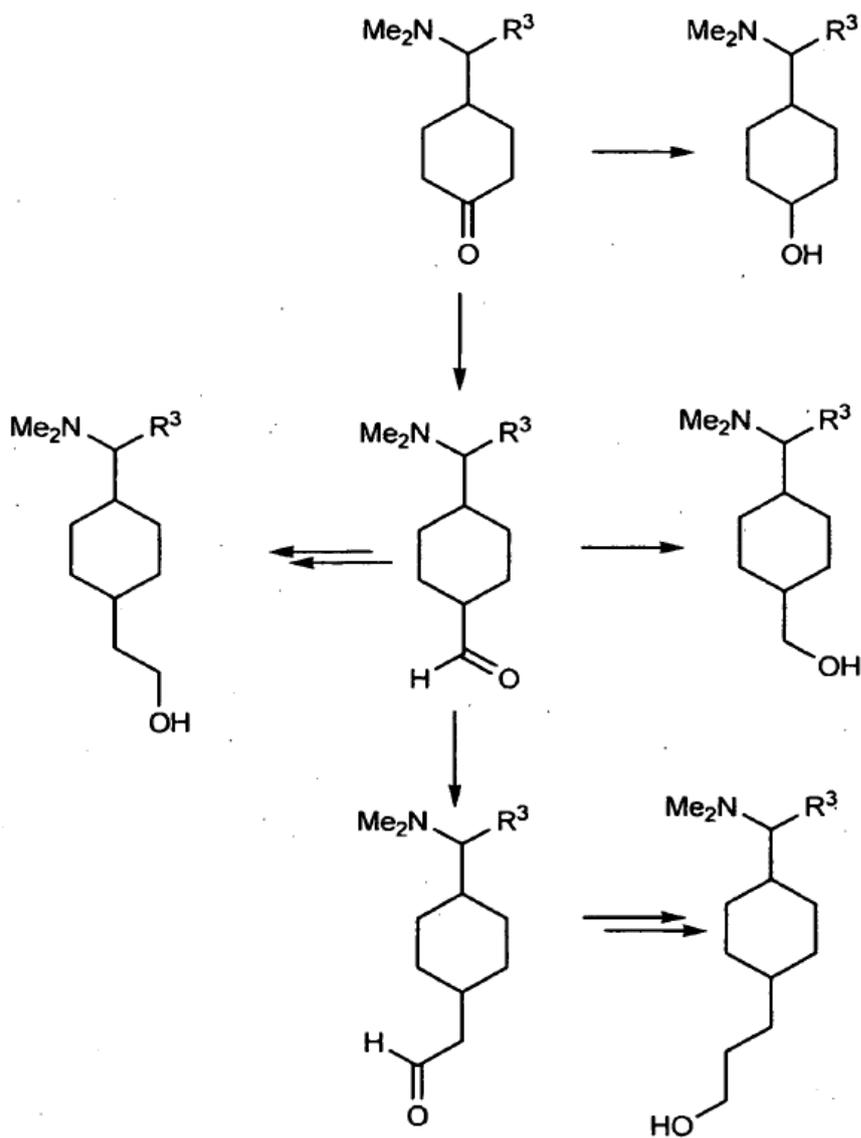
El producto se disolvió en metil-etil-cetona (3 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

5

Síntesis de los ciclohexanoles y de los hidroximetil-, hidroxietil- e hidroxipropil-ciclohexanos

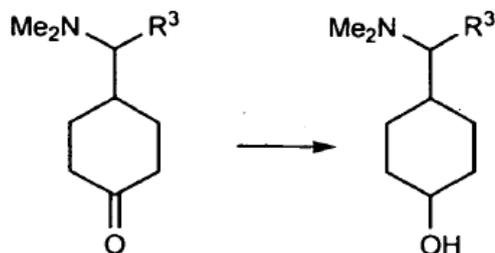
A partir de las/los correspondientes ciclohexanonas, ciclohexil-aldehídos y ciclohexil-acetaldehídos se obtienen los correspondientes alcoholes mediante una reducción.

10



Síntesis de los ciclohexanoles ($\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $n = 0$)

Los ciclohexanoles se prepararon mediante una reducción de las ciclohexanonas correspondientemente sustituidas con borohidruro de sodio



15

4-[Dimetilamino-fenil-metil]-ciclohexanol 111 (R³ = fenilo)

A una solución de la cetona **10** (1,5 g, 6,5 mmol) en THF (6,5 ml) se le añade gota a gota LiAlH₄ (2,8 ml, 6,5 mmol, 2,3 M en THF) de tal manera que el THF hierva levemente. Después de haber finalizado la adición, se agita durante 15 h a la TA.

5 Mediando enfriamiento con un baño de hielo, la tanda se sofoca con precaución con agua (10 ml). Después de esto, la tanda se mezcla con una solución de NaOH (10 ml, 5 N). Después de haber agitado durante 1 h, se separa por filtración a través de tierra de filtración y se lava posteriormente con éter. Se extrae 3 veces con 40 ml de éter cada vez, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra por evaporación.

Rendimiento: 1,42 g (93 %), aceite

10 ¹³C-RMN (CDCl₃): 27,50; 24,73; 35,40; 35,60; 37,71; 41,59 (N(CH₃)₂); 71,13; 75,11; 126,90; 127,65; 129,32; 137,14.

4-[Dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol 112 (R³ = 4-fluoro-fenilo)

La cetona **11** (6,22 g, 25 mmol) se disolvió en etanol (250 ml), se mezcló con borohidruro de sodio (1,89 g, 50 mmol) y se agitó durante 3 h a la TA. La mezcla de reacción se concentró por evaporación en vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Los extractos reunidos se lavaron con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron (sobre Na₂SO₄) y se concentraron por evaporación en vacío.

15 Rendimiento: 5,92 g (94 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 23,47; 24,73; 27,36; 29,27; 32,28; 35,42; 37,39; 37,97; 41,68; 41,99 (N(CH₃)₂); 60,39; 66,91 (CH); 71,04; 74,34; 114,23; 114,44; 130,33; 130,40; 130,48; 132,79; 160,41; 162,83.

20

4-[Dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol 113 (R³ = 3-fluoro-fenilo)

La cetona **12** (6,22 g, 25 mmol) se disolvió en etanol (250 ml), se mezcló con borohidruro de sodio (1,89 g, 50 mmol) y se agitó durante 3 h a la TA. La mezcla de reacción se concentró por evaporación en vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Los extractos reunidos se lavaron con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron (sobre Na₂SO₄) y se concentraron por evaporación en vacío.

25 Rendimiento: 6,00 g (96 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 23,46; 24,55; 27,32; 29,12; 32,15; 35,25; 37,77; 41,55; 41,63; 41,89 (N(CH₃)₂); 64,06; 66,66; (CH); 70,76; 74,62; 113,42; 113,64; 115,47; 115,68; 124,75; 124,89; 128,70; 128,78; 139,47; 139,52; 161,02; 163,45.

4-[(4-Cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanol 114 (R³ = 4-cloro-fenilo)

La cetona **13** (5,84 g, 22 mmol) se disolvió en etanol (200 ml), se mezcló con borohidruro de sodio (1,66 g, 44 mmol) y se agitó durante 3 h a la TA. La mezcla de reacción se concentró por evaporación en vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Los extractos reunidos se lavaron con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación en vacío.

30 Rendimiento: 5,89 g (100 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 23,39; 24,67; 27,26; 29,21; 32,26; 32,42; 35,38; 35,59; 37,29; 37,85; 41,71; 42,03 (N(CH₃)₂); 66,86; 71,01; 73,21; 74,45 (CH); 127,69; 130,31; 132,43; 135,26; 135,66.

4-(Dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexanol 115 (R³ = 2-tiofeno)

La cetona **14** (5,93 g, 25 mmol) se disolvió en etanol (200 ml), se mezcló con borohidruro de sodio (1,89 g, 50 mmol) y se agitó durante 20 h a la TA. La mezcla de reacción se concentró por evaporación en vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Los extractos reunidos se lavaron con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron por evaporación en vacío.

40 Rendimiento: 5,71 g (95 %), aceite de color rojizo

¹³C-RMN (CDCl₃): 24,40; 24,48; 28,50; 28,98; 32,07; 35,26; 35,34; 39,11; 39,76; 41,05; 41,27; 67,12; 68,09; 69,69; 71,06; 123,83; 126,06; 126,35; 126,49; 139,89.

4-(1-Dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexanol 116 (R³ = fenitilo)

La cetona **15** (5,7 g, 22 mmol) se disolvió en etanol (200 ml), se mezcló con borohidruro de sodio (1,66 g, 44 mmol) y se agitó durante 3 h a la TA. La mezcla de reacción se concentró por evaporación en vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Los extractos reunidos se lavaron con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación en vacío.

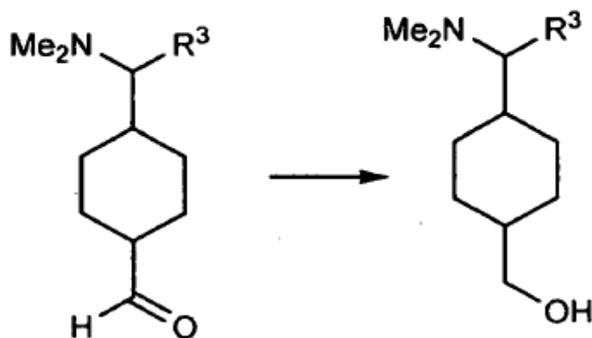
50 Rendimiento: 5,56 g (97 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 24,21; 25,16; 28,48; 29,28; 29,64; 32,68; 35,58; 39,20; 41,23; 41,29; (N(CH₃)₂); 66,68; 67,24; 67,82 (CH); 71,04; 125,57; 128,17; 142,68.

55

Síntesis de los hidroximetil-ciclohexanos (R¹ = (CH₂)_nOH, n = 1)

Los hidroximetil-ciclohexanos se obtuvieron mediante una reducción de los correspondientes ciclohexil-aldehídos con borohidruro de sodio.

**[4-(Dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-metanol 117 (R³ = fenilo)**

El aldehído **28** (6,13 g, 25 mmol) se disolvió bajo argón en etanol (100 ml), agua (50 ml) y NaOH 1 N (25 ml, 25 mmol), y se agitó durante 30 min a la TA. Luego se añadió gota a gota lentamente una solución de NaBH₄ (1,82 g, 50 mmol) en agua (160 ml) y la tanda se agitó durante una noche. El etanol se eliminó en vacío, el residuo acuoso se extrajo tres veces con acetato de etilo (en cada caso con 100 ml), la fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secó (sobre Na₂SO₄) y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 5,86 g (95 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 28,84; 29,35; 29,50; 30,53; 38,78; 40,69; 41,95 (N(CH₃)₂); 68,39; 75,11; 126,56; 127,33; 129,14; 137,08.

[4-[Dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-metanol 118 (R³ = 4-fluoro-fenilo)

El aldehído **31** (6,2 g, 24 mmol) se disolvió bajo argón en etanol (105 ml), agua (53 ml) y NaOH 1 N (24 ml, 24 mmol) y se agitó durante 30 min a la TA. Luego se añadió gota a gota lentamente una solución de NaBH₄ (1,82 g, 48 mmol) en agua (158 ml) y la tanda se agitó durante una noche. El etanol se eliminó en vacío, el residuo acuoso se extrajo tres veces con acetato de etilo (en cada caso con 100 ml), la fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secó (sobre Na₂SO₄) y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 5,99 g (94 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 21,04; 25,56; 25,64; 26,02; 28,63; 29,47; 30,54; 38,95; 40,70; 41,40; 41,97 (N(CH₃)₂); 60,34; 68,39 (CH); 74,80; 114,10; 114,30; 130,33; 130,41; 132,91; 160,31; 162,73.

[4-[Dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-metanol 119 (R³ = 3-fluoro-fenilo)

El aldehído **34** (7,11 g, 27 mmol) se disolvió bajo argón en etanol (120 ml), agua (60 ml) y NaOH 1 N (27 ml, 27 mmol), y se agitó durante 30 min a la TA. Luego se añadió gota a gota lentamente una solución de NaBH₄ (2,04 g, 54 mmol) en agua (200 ml) y la tanda se agitó durante una noche. El etanol se eliminó en vacío, el residuo acuoso se extrajo tres veces con acetato de etilo (en cada caso con 100 ml), la fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secó (sobre Na₂SO₄) y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 7,1 g (99 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,32; 25,57; 25,61; 28,71; 29,28; 29,45; 30,46; 37,86; 38,83; 40,70; 41,41; 41,96 (N(CH₃)₂); 65,72; 68,43; 71,20; 75,15; 113,38; 113,59; 115,56; 30 115,77; 124,89; 128,67; 128,75; 140,09; 140,15; 161,06; 163,50.

[4-[(4-Cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil]-metanol 120 (R³ = 4-cloro-fenilo)

El aldehído **37** (5,59 g, 20 mmol) se disolvió bajo argón en etanol (100 ml), agua (50 ml) y NaOH 1 N (20 ml, 20 mmol) y se agitó durante 30 min a la TA. Luego se añadió gota a gota lentamente una solución de NaBH₄ (1,51 g, 40 mmol) en agua (160 ml) y la tanda se agitó durante una noche. El etanol se eliminó en vacío, el residuo acuoso se extrajo tres veces con acetato de etilo (en cada caso con 100 ml), la fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secó (sobre Na₂SO₄) y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 5,5 g (97 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,24; 25,55; 26,00; 28,61; 29,29; 29,46; 30,51; 37,86; 38,85; 40,71; 41,45; 42,03 (N(CH₃)₂); 68,47; 74,92; 127,59; 130,64; 132,28; 135,82.

[4-(Dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metanol 121 (R³ = 2-tiofeno)

El aldehído **40** (6,66 g, 26,4 mmol) se disolvió bajo argón en etanol (120 ml), agua (60 ml) y NaOH 1 N (26,4 ml, 27 mmol), y se agitó durante 30 min a la TA. Luego se añadió gota a gota lentamente una solución de NaBH₄ (1,89 g, 50 mmol) en agua (200 ml) y la tanda se agitó durante una noche. El etanol se eliminó en vacío, el residuo acuoso se extrajo tres veces con acetato de etilo (en cada caso con 100 ml), la fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secó (sobre Na₂SO₄) y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 6,56 g (98 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,19; 25,26; 25,92; 26,06; 29,16; 29,78; 30,23; 38,16; 40,56; 40,79; 40,91; 41,21 (N(CH₃)₂); 68,41; 70,07; 123,67; 123,71; 125,95; 126,00; 126,35; 140,03.

[4-(1-Dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-metanol 122 (R³ = fenilo)

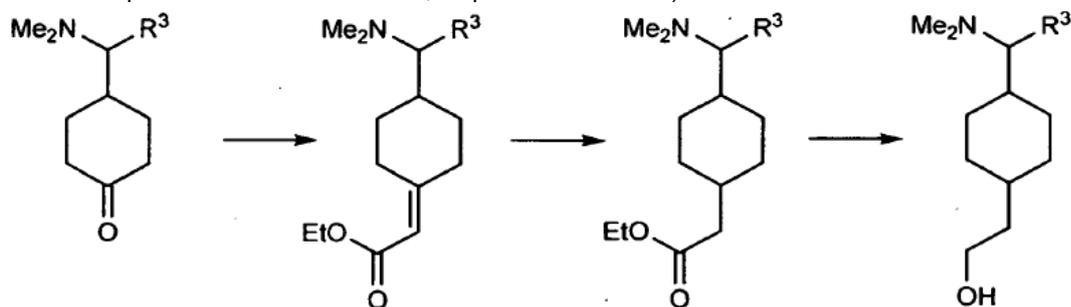
El aldehído **43** (7,20 g, 26 mmol) se disolvió bajo argón en etanol (121 ml), agua (61 ml) y NaOH 1 N (26 ml, 26 mmol) y se agitó durante 30 min a la TA. Luego se añadió gota a gota lentamente una solución de NaBH₄ (1,97 g, 52 mmol) en agua (209 ml) y la tanda se agitó durante una noche. El etanol se eliminó en vacío, el residuo acuoso se extrajo tres veces con acetato de etilo (en cada caso con 100 ml), la fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secó (sobre Na₂SO₄) y se concentró por evaporación en vacío.

Rendimiento: 6,99 g (98 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 21,03; 25,92; 26,12; 26,63; 29,00; 29,32; 29,60; 29,67; 30,93; 35,45; 38,77; 40,02; 40,56; 41,25 (N(CH₃)₂); 60,32; 68,30; 68,43 (CH); 125,44; 128,05; 128,09; 142,67.

Síntesis de los hidroxietil-ciclohexanos (R¹ = (CH₂)_nOH, n = 2)

Los hidroxietil-ciclohexanos se prepararon a partir de los correspondientes ésteres de ácidos ciclohexil-acéticos mediante una reducción con hidruro de litio y aluminio. Los ésteres de ácidos ciclohexil-acéticos se obtienen mediante una hidrogenación a partir de los correspondientes ésteres de ácidos ciclohexiliden-acéticos, que se obtienen a partir de las ciclohexanonas, en presencia de Pd/C.

**Éster etílico de ácido [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexiliden]-acético 123 (R³ = fenilo)**

A una solución del éster trietílico de ácido fosfonoacético (30,26 g, 0,135 moles) en DMF absoluta (200 ml) se le añadió bajo argón *terc.*-butilato de potasio (15,15 g, 0,135 moles) y se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió gota a gota la cetona **10** (20,82 g, 0,09 moles), disuelta en DMF (200 ml). Después de aproximadamente 20 min, precipita un material sólido. Para conseguir una mejor mezcladura a fondo, la tanda se diluyó mediante adición de DMF (200 ml), se agitó durante 3 h a la TA y después de esto se vertió en hielo. La mezcla de reacción se extrajo con dietil-éter (3 x 100 ml), la fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 2).

Rendimiento: 21,83 g (80 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,93; 26,58; 27,09; 29,21; 29,90; 30,32; 30,73; 30,77; 35,38; 35,66; 38,73 (C₄); 40,06; 40,90; 41,19 (N(CH₃)₂); 48,78; 65,15; 68,22 (CH); 125,36; 127,99; 128,05; 142,69.

Éster etílico de ácido [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acético 124 (R³ = fenilo)

El éster de ácido ciclohexiliden-acético **123** (16,4 g, 0,0544 moles) se disolvió en metanol (200 ml), se mezcló con paladio al 10 % sobre carbón (1,64 g) y se hidrogenó a 3 bares (a la TA) durante 24 h. El Pd/C se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en NaOH 1 N (100 ml) y en acetato de etilo (100 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 15,73 g (95 %), aceite incoloro

¹³C-RMN (CDCl₃): 14,22; 25,41; 25,77; 28,71; 28,88; 30,69; 32,17; 32,84; 35,08; 35,75; 38,26; 38,94; 41,20; 41,98; 42,04 (N(CH₃)₂); 60,01; 71,53; 75,48; 126,73; 126,78; 127,49; 127,57; 129,08; 129,31; 136,23; 137,31; 172,79; 173,30.

2-[4-(Dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etanol 125 (R³ = fenilo)

El éster de ácido ciclohexil-acético **124** (9,86 g, 32,4 mmol) y LiAlH₄ (1,25 g, 33 mmol) se hirieron a reflujo en THF absoluto (200 ml) durante 7 h. Mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadieron gota a gota con precaución agua (50 ml) y NaOH 5 N (40 ml), se agitó durante 1 h a la TA y a continuación se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con éter, la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 50 ml) y las soluciones orgánicas reunidas se secaron y se concentraron por evaporación en vacío.

Rendimiento: 8,33 g (98 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,33; 25,89; 29,00; 29,06; 30,89; 31,19; 33,00; 33,16; 34,37; 36,14; 36,57; 38,60; 40,18; 41,32; 41,99 (N(CH₃)₂); 60,66; 61,12; 75,60 (CH); 126,69; 126,73; 127,46; 127,53; 127,81; 136,49; 137,41.

Éster etílico de ácido {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiliden}-acético 126 (R³ = 4-fluoro-fenilo)

A una solución del éster trietílico de ácido fosfonoacético (26,9 g, 0,12 moles) en DMF absoluta (250 ml) se le añadió bajo argón *terc.*-butilato de potasio (13,46 g, 0,12 moles) y se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió gota a gota la cetona **11** (19,95 g, 0,08 moles), disuelta en DMF (200 ml). Después de aproximadamente 20 min precipita un material sólido. Para conseguir una mejor mezcladura a fondo, la tanda se diluyó mediante adición de DMF (200

ml), se agitó durante 3 h a la TA y después de esto se vertió en hielo. La mezcla de reacción se extrajo con dietil-éter (3 x 100 ml), la fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de NaCl, se secó y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 2).

5 Rendimiento: 19,7 g (77 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 14,18; 28,56; 28,76; 29,69; 30,17; 31,51; 32,24; 37,03; 38,07; 38,11; 41,80; 41,93; 59,34; 73,80; 73,84; 113,12; 114,24; 114,53; 130,35; 130,45; 132,48; 132,65; 160,11; 162,53; 162,59; 163,35; 166,54.

Éster etílico de ácido {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acético 127 (R³ = 4-fluoro-fenilo)

10 El éster de ácido ciclohexiliden-acético **126** (14,0 g, 0,044 moles) se disolvió en metanol (200 ml), se mezcló con paladio al 10 % sobre carbón (1,4 g) y se hidrogenó a 3 bares (a la TA) durante 24 h. El Pd/C se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en NaOH 1 N (100 ml) y en AE (acetato de etilo) (100 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró por evaporación.

15 Rendimiento: 136 g (96 %), aceite incoloro

¹³C-RMN (CDCl₃): 14,19; 25,17; 25,72; 28,64; 28,76; 30,65; 32,06; 32,58; 32,77; 35,02; 35,99; 38,39; 38,83; 41,14; 41,93; 59,98; 70,82; 74,70; 114,15; 114,24; 114,43; 130,44; 130,54; 132,00; 133,05; 133,09; 160,10; 163,64; 172,90; 173,19.

2-{4-[Dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etanol 128 (R³ = 4-fluoro-fenilo)

20 El éster de ácido ciclohexil-acético **127** (8,26 g, 25,7 mmol) y LiAlH₄ (0,986 g, 26 mmol) se hirvieron a reflujo en THF absoluto (150 ml) durante 7 h. Mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadieron gota a gota con precaución agua (50 ml) y NaOH 5 N (25 ml), se agitó durante 1 h a la TA y a continuación se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con éter, la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 50 ml) y las soluciones orgánicas reunidas se secaron y se concentraron por evaporación en vacío.

25 Rendimiento: 87,2 g (100 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,11; 25,87; 28,83; 28,97; 30,89; 31,12; 32,94; 33,12; 34,38; 36,43; 36,48; 38,76; 40,15; 41,31; 42,00; 60,63; 61,09; 71,22; 74,87; 114,15; 114,23; 114,42; 114,50; 130,48; 130,58; 132,28; 133,20; 133,24; 160,10; 163,34.

Éster etílico de ácido {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiliden}-acético 129 (R³ = 3-fluoro-fenilo)

30 A una solución del éster trietilico de ácido fosfonoacético (30,26 g, 0,135 moles) en DMF absoluta (200 ml) se le añadió bajo argón *terc.*-butilato de potasio (15,15 g, 0,135 moles) y se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió gota a gota la cetona **12** (22,43 g, 0,09 moles), disuelta en DMF (200 ml). Después de aproximadamente 20 min precipita un material sólido. Para conseguir una mejor mezclado a fondo, la tanda se diluyó mediante adición de DMF (200 ml), se agitó durante 3 h a la TA y después de esto se vertió en hielo. La mezcla de reacción se extrajo con dietil-éter (3 x 100 ml), la fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de NaCl, se secó y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 2).

35 Rendimiento: 24,78 g (86 %), aceite

40 ¹³C-RMN (CDCl₃): 14,36; 28,72; 28,92; 29,90; 30,39; 31,76; 30,06; 32,31; 36,96; 37,13; 38,12; 38,17; 41,91; 42,04 (N(CH₃)₂); 59,40; 74,21; 74,25; 113,15; 113,17; 113,53; 113,56; 113,74; 113,77; 115,47; 115,68; 124,78; 128,79; 128,86; 139,59; 139,66; 139,78; 139,83; 161,09; 162,18; 162,22; 163,52; 166,34; 171,55.

Éster etílico de ácido {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acético 130 (R³ = 3-fluoro-fenilo)

45 El éster de ácido ciclohexiliden-acético **129** (17,5 g, 0,054 moles) se disolvió en metanol (200 ml), se mezcló con paladio al 10 % sobre carbón (1,75 g) y se hidrogenó a 3 bares (a la TA) durante 24 h. El Pd/C se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en NaOH 1 N (100 ml) y en AE (100 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró por evaporación.

50 Rendimiento: 15,5 g (90 %), aceite incoloro

¹³C-RMN (CDCl₃): 14,37; 25,39; 25,82; 28,85; 30,74; 32,23; 32,721; 32,91; 35,17; 38,45; 39,00; 41,27; 41,68; 42,04 (N(CH₃)₂); 60,04; 71,24; 75,11; 113,37; 113,42; 113,58; 113,63; 115,55; 115,76; 124,89; 128,65; 128,74; 128,82; 139,12; 139,18; 140,18; 140,24; 161,09; 163,51; 172,64; 172,93.

2-{4-[Dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etanol 131 (R³ = 3-fluoro-fenilo)

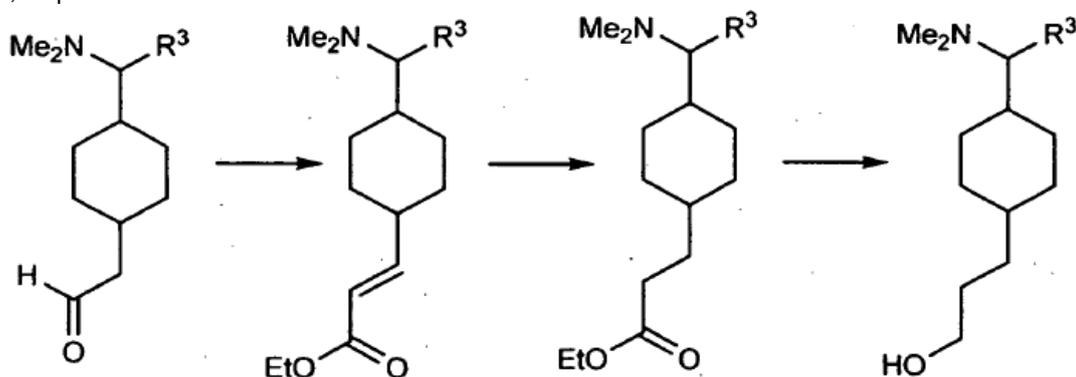
55 El éster de ácido ciclohexil-acético **130** (9,46 g, 29 mmol) y el LiAlH₄ (1,13 g, 30 mmol) se hirvieron a reflujo en THF absoluto (150 ml) durante 7 h. Mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadieron gota a gota con precaución agua (50 ml) y NaOH 5 N (25 ml), se agitó durante 1 h a la TA y a continuación se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con éter, la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 50 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron y se concentraron por evaporación en vacío.

60 Rendimiento: 8,0 g (99 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,37; 25,98; 29,06; 29,14; 30,98; 31,35; 33,08; 33,26; 34,40; 34,55; 36,37; 38,81; 40,28; 40,69; 41,72 (N(CH₃)₂); 60,29; 60,76; 61,21; 71,57; 75,27 (CH); 113,36; 113,40; 113,57; 115,60; 115,81; 124,93; 128,65; 128,81; 139,41; 139,47; 140,33; 140,39; 161,09; 163,52.

Síntesis de los hidroxipropil-ciclohexanos ($R^1 = (CH_2)_nOH$, $n = 3$)

Los hidroxipropil-ciclohexanos se prepararon a partir de los correspondientes ésteres de ácidos ciclohexil-propiónicos mediante una reducción con hidruro de litio y aluminio. Los descritos ésteres de ácidos ciclohexil-propiónicos se obtienen mediante una hidrogenación a partir de los correspondientes ésteres de ácidos ciclohexil-acrílicos, en presencia de Pd/C.

**Éster etílico de ácido 3-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acrílico 132 ($R^3 =$ fenilo)**

A una solución del éster trietilico de ácido fosfonoacético (33,62 g, 0,15 moles) en DMF absoluta (250 ml) se le añadió bajo argón *terc.*-butilato de potasio (16,83 g, 0,15 moles) y se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **28** (24,27 g, 0,099 moles), disuelto en DMF (250 ml). La tanda se agitó durante 3 h a la TA y después de esto se vertió en hielo. La mezcla de reacción se extrajo con dietil-éter (3 x 200 ml), la fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de NaCl, se secó y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 2).

Rendimiento: 27,2 g (87 %), aceite

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): 14,22; 25,94; 27,92; 28,23; 28,33; 28,65; 30,18; 30,45; 30,60; 31,45; 31,63; 32,15; 33,03; 37,74; 38,10; 38,55; 40,71; 41,04; 41,30; 41,97; 59,67; 60,05; 71,34; 74,89; 75,61; 117,96; 118,97; 120,02; 126,81; 127,55; 137,20; 153,31; 153,90; 155,25; 166,28; 166,99.

Éster etílico de ácido 3-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-propiónico 133 ($R^3 =$ fenilo)

El éster de ácido ciclohexil-acrílico **132** (20,9 g, 0,066 moles) se disolvió en metanol (150 ml), se mezcló con paladio al 10 % sobre carbón (2,0 g) y se hidrogenó a 3 bares (a la TA) durante 24 h. El Pd/C se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en NaOH 1 N (100 ml) y en acetato de etilo (100 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 18,6 g (89 %), aceite incoloro

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): 14,15; 25,49; 25,79; 28,54; 29,00; 30,84; 31,62; 31,91; 32,15; 32,35; 32,59; 32,76; 34,62; 35,80; 37,18; 37,37; 38,57; 41,14; 41,96; 60,05; 71,33; 75,55; 126,65; 127,43; 127,50; 127,95; 129,06; 129,27; 136,25; 137,40; 173,97.

3-[4-(Dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-propan-1-ol 134 ($R^3 =$ fenilo)

El éster de ácido ciclohexil-propiónico **133** (9,7 g, 30,5 moles) y $LiAlH_4$ (1,18 g, 31 mmol) se hirvieron a reflujo en THF absoluto (150 ml) durante 7 h. Mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadieron gota a gota con precaución agua (50 ml) y NaOH 5 N (25 ml), se agitó durante 1 h a la TA y a continuación se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con éter, la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 50 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron y se concentraron por evaporación en vacío.

Rendimiento: 8,4 g (100 %)

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): 25,53; 28,91; 29,14; 29,78; 30,14; 31,00; 32,99; 33,16; 33,27; 34,80; 36,02; 37,63; 38,75; 41,20; 42,01; 63,16; 71,55; 75,69; 126,67; 127,46; 129,32; 137,53.

Éster etílico de ácido 3-[4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-acrílico 135 ($R^3 =$ 4-fluoro-fenilo)

A una solución del éster trietilico de ácido fosfonoacético (25,1 g, 0,112 moles) en DMF absoluta (150 ml) se le añadió bajo argón *terc.*-butilato de potasio (12,56 g, 0,112 moles) y se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **31** (19,9 g, 0,075 moles), disuelto en DMF (225 ml). La tanda se agitó durante 3 h a la TA y después de esto se vertió en hielo. La mezcla de reacción se extrajo con dietil-éter (3 x 200 ml), la fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de NaCl, se secó y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 2).

Rendimiento: 23,7 g (95 %), aceite

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): 14,30; 25,78; 26,06; 28,15; 28,32; 28,48; 30,23; 30,48; 31,45; 31,64; 32,32; 37,57; 37,63; 38,28 (C_4); 41,03; 41,80; 41,96 ($N(CH_3)_2$); 59,62; 60,01; 74,64; 74,80; 114,12; 114,29; 117,86; 118,87; 119,94; 130,28; 132,78; 152,84; 153,46; 154,85; 160,31; 162,73; 165,91; 166,61.

Éster etílico de ácido 3-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-propiónico 136 (R³ = 4-fluoro-fenilo)

El éster de ácido ciclohexil-acrílico **135** (12,3 g, 0,050 moles) se disolvió en metanol (100 ml), se mezcló con paladio al 10 % sobre carbón (1,63 g) y se hidrogenó a 3 bares (a la TA) durante 24 h. El Pd/C se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en NaOH 1 N (100 ml) y en acetato de etilo y EE (100 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 16,7 g (100 %), aceite incoloro

¹³C-RMN (CDCl₃): 14,32; 25,43; 25,93; 28,67; 28,72; 28,93; 31,00; 32,05; 32,50; 32,70; 32,88; 34,69; 36,26; 38,90 (C₄); 41,24; 42,08 (N(CH₃)₂); 60,11; 70,79 74,87; 114,08; 114,16; 114,27; 130,35; 130,43; 132,03; 133,17; 160,32; 162,74; 173,71.

3-{4-[Dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-propan-1-ol 137 (R³ = 4-fluoro-fenilo)

El éster de ácido ciclohexil-propiónico **136** (8,08 g, 24,1 moles) y LiAlH₄ (0,952 g, 25 mmol) se hirvieron a reflujo en THF absoluto (150 ml) durante 8 h. Mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadieron gota a gota con precaución agua (50 ml) y NaOH 5 N (25 ml), se agitó durante 1 h a la TA y a continuación se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con éter, la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 50 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron y se concentraron por evaporación en vacío.

Rendimiento: 5,62 g (79 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,26; 25,80; 28,83; 30,06; 30,56; 30,92; 32,87; 33,06; 33,21; 34,65; 36,23; 37,56; 38,82 (C₄); 41,20; 41,97 (N(CH₃)₂); 63,00; 70,84; 114,13; 114,20; 130,45; 130,52; 132,11; 133,22; 133,24; 160,45; 162,88.

Éster etílico de ácido 3-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acrílico 138 (R³ = 3-fluoro-fenilo)

A una solución del éster trietilico de ácido fosfonoacético (24,66 g, 0,11 moles) en DMF absoluta (200 ml) se le añadió bajo argón *terc.*-butilato de potasio (12,34 g, 0,11 moles) y se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **34** (19,3 g, 0,073 moles), disuelto en DMF (200 ml). La tanda se agitó durante 3 h a la TA y después de esto se vertió en hielo. La mezcla de reacción se extrajo con dietil-éter (3 x 200 ml), la fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de NaCl, se secó y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 2).

Rendimiento: 21,9 g (90 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 14,26; 25,82; 28,28; 28,49; 30,09; 30,35; 31,38; 31,56; 32,07; 35,80; 37,54; 38,12; 40,68; 41,05; 41,31; 41,98; 59,75; 60,14; 75,07; 113,57; 113,84; 115,67; 115,94; 118,02; 119,04; 120,12; 125,03; 128,88; 140,13; 153,18; 153,80; 155,20; 160,92; 164,17; 167,03.

Éster etílico de ácido 3-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-propiónico 139 (R³ = 3-fluoro-fenilo)

El éster de ácido ciclohexil-acrílico **138** (14,98 g, 0,045 moles) se disolvió en metanol (100 ml), se mezcló con paladio al 10 % sobre carbón (1,5 g) y se hidrogenó a 3 bares (a la TA) durante 24 h. El Pd/C se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en NaOH 1 N (100 ml) y en AE (100 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 14,3 g (95 %), aceite incoloro

¹³C-RMN (CDCl₃): 14,18; 25,36; 25,72; 28,55; 28,86; 30,77; 31,94; 32,14; 32,38; 32,54; 32,73; 34,58; 35,94; 37,38; 38,64; 41,16; 41,98; 60,12; 71,08; 75,19; 113,41; 113,68; 115,64; 115,91; 125,03; 128,75; 128,86; 140,40; 160,86; 164,11; 174,02.

3-{4-[Dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-propan-1-ol 140 (R³ = 3-fluoro-fenilo)

El éster de ácido ciclohexil-propiónico **139** (8,51 g, 25 mmol) y el LiAlH₄ (0,986 g, 26 mmol) se hirvieron a reflujo en THF absoluto (150 ml) durante 7 h. Mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadieron gota a gota con precaución agua (50 ml) y NaOH 5 N (25 ml), se agitó durante 1 h a la TA y a continuación se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con éter, la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 50 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron y se concentraron por evaporación en vacío.

Rendimiento: 7,33 g (100 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,43; 25,57; 28,85; 29,00; 29,78; 30,15; 30,92; 32,93; 33,11; 33,24; 34,77; 36,05; 37,63; 38,76; 41,20; 42,01; 63,27; 67,93; 71,18; 75,27; 113,41; 113,68; 115,66; 115,94; 125,07; 128,76; 128,86; 140,48; 140,56; 160,87; 164,12.

Éster etílico de ácido 3-{4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil}-acrílico 141 (R³ = fenetilo)

A una solución del éster trietilico de ácido fosfonoacético (26,9 g, 0,120 moles) en DMF absoluta (150 ml) se le añadió bajo argón *terc.*-butilato de potasio (13,46 g, 0,120 moles) y se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió gota a gota el aldehído **43** (21,34 g, 0,080 moles), disuelto en DMF (225 ml). La tanda se agitó durante 3 h a la TA y después de esto se vertió en hielo. La mezcla de reacción se extrajo por agitación con dietil-éter (3 x 200 ml), la fase orgánica se lavó con agua y con una solución saturada de NaCl, se secó y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1 : 2).

Rendimiento: 19,1 g (71 %), aceite

¹³C-RMN (CDCl₃): 14,14; 28,99; 29,53; 30,56; 31,53; 31,59; 35,26; 39,26; 40,46; 40,72; 41,09; 41,03 (N(CH₃)₂); 59,95; 68,01; 118,84; 125,54; 128,14; 128,17; 142,70; 153,83; 166,86.

Éster etílico de ácido 3-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-propiónico 142 (R³ = fenilo)

El éster de ácido ciclohexil-acrílico **141** (14,04 g, 0,041 moles) se disolvió en metanol (100 ml), se mezcló con paladio al 10 % sobre carbón (1,4 g) y se hidrogenó a 3 bares (a la TA) durante 48 h. El Pd/C se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en NaOH 1 N (100 ml) y en AE (100 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró por evaporación.

Rendimiento: 11,7 g (82 %), aceite incoloro

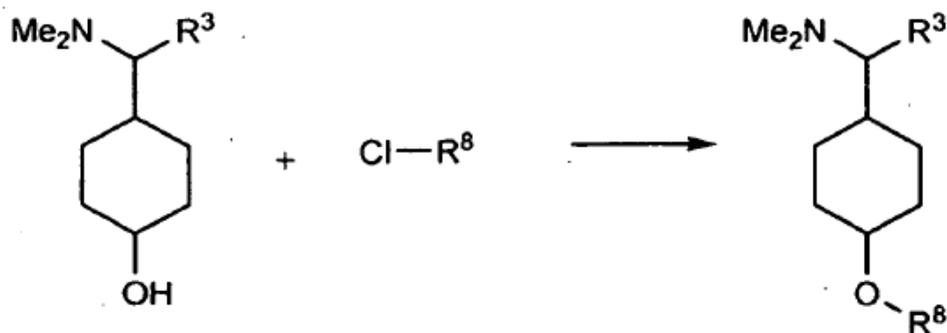
¹³C-RMN (CDCl₃): 14,18; 25,68; 26,37; 28,36; 29,11; 30,01; 31,23; 31,65; 32,18; 32,50; 32,85; 32,90; 34,12; 35,37; 37,25; 38,73; 39,78; 40,84; 41,17; 60,07; 65,41; 68,25; 125,56; 128,24; 142,93; 174,01.

3-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-propan-1-ol 143 (R³ = fenilo)

El éster de ácido ciclohexil-propiónico **142** (6,58 g, 19 mmol) y el LiAlH₄ (0,76 g, 20 mmol) se hirvieron a reflujo en THF absoluto (100 ml) durante 7 h. Mediando enfriamiento con un baño de hielo (a 10 °C) se añadieron gota a gota con precaución agua (50 ml) y NaOH 5 N (25 ml), se agitó durante 1 h a la TA y a continuación se filtró con succión a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lavó con éter, la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 50 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron y se concentraron por evaporación en vacío.

Rendimiento: 5,56 g (96 %)

¹³C-RMN (CDCl₃): 29,15; 29,25; 30,09; 30,16; 31,42; 33,23; 33,32; 33,24; 35,40; 37,54; 39,92; 40,88; 41,20; 63,13; 68,39; 125,55; 128,19; 128,24; 142,93.

Síntesis de los éteres (R¹ = (CH₂)_nOR⁸)**Hidrocloruro de (4-(benciloxi)ciclohexil)-N,N-dimetil(fenil)metanamina 144 (R³ = fenilo)**

A una suspensión de NaH (0,15 g, 6,4 mmol) en THF (10 ml) se le añadió lentamente a la TA el alcohol **111** (1,5 g; 6,4 mmol), disuelto en THF (10 ml) y después de esto se le añadió cloruro de bencilo (0,9 g, 7,1 mmol), y a continuación se calentó a reflujo durante 21 h. Mediando enfriamiento con un baño de hielo, la tanda se sofocó con precaución con agua (10 ml) y se mezcló con una solución de NaOH (10 ml, 5 N). Después de haber agitado durante 1 h, se separó por filtración a través de tierra de filtración y se lavó posteriormente con dietil-éter. Se extrajo con dietil-éter (3 x 40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación.

El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna con dietil-éter.

Rendimiento: 451 mg (27,6 %) de un material sólido de color amarillo

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (4 ml) y luego se mezcló con agua (0,014 ml) y con trimetil-cloro-silano (0,197 ml).

Después de algún tiempo, precipitó un material sólido. Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

¹H-RMN (600 MHz, DMSO) 0,83 - 0,88 (m, 2 H); 1,17 - 1,24 (m, 1 H); 1,25 - 1,32 (m, 1 H); 1,56 - 1,63 (m, 1 H); 1,90 - 1,98 (m, 2 H); 2,03 - 2,10 (m, 1 H); 2,21 - 2,28 (m, 1 H); 2,52 - 2,59 (m, 3 H); 2,64 - 2,70 (m, 3 H); 3,10 - 3,17 (m, 1 H); 4,20 - 4,25 (m, 1 H); 4,46 (s, 2 H); 7,24 - 7,29 (m, 2 H); 7,30 - 7,33 (m, 2 H); 7,45 - 7,52 (m, 5 H); 10,35 (s, 1 H).

Hidrocloruro de 4-(4-fluoro-benciloxi)ciclohexil)-N,N-dimetil(fenil)metanamina 145 (R³ = fenilo)

A una suspensión a base del NaH (0,15 g, 6,4 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron lentamente a la TA el alcohol **111** (1,5 g; 6,4 mmol), disuelto en THF (10 ml), y después de esto el cloruro de p-fluoro-bencilo (1,02 g, 7,1 mmol), y a continuación se calentó a reflujo durante 21 h.

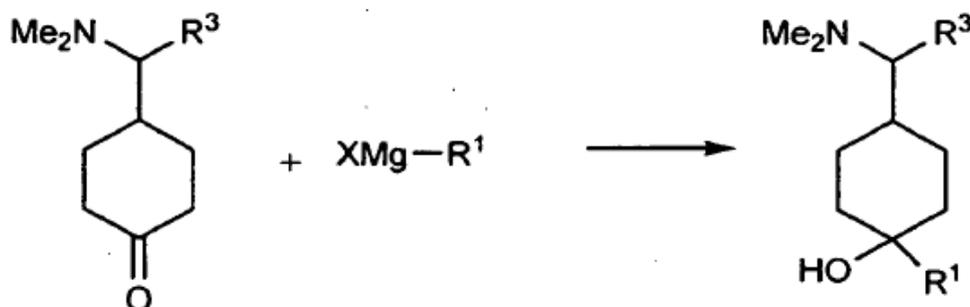
Mediante enfriamiento con un baño de hielo, la tanda se sofocó con precaución con agua (10 ml) y se mezcló con una solución de NaOH (10 ml, 5 N). Después de haber agitado durante 1 h, se separó por filtración a través de tierra de filtración y se lavó posteriormente con dietil-éter. Se extrajo con dietil-éter (3 x 40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación.

El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna con una mezcla de dietil-éter y hexano (1 : 1). El diastereoisómero cis se pudo aislar uniformemente.

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

¹H-RMN (600 MHz, DMSO) 0,80 - 0,88 (m, 2 H); 1,16 - 1,23 (m, 1 H); 1,25 - 1,32 (m, 1 H); 1,53 - 1,61 (m, 1 H); 1,89 - 1,97 (m, 2 H); 2,03 - 2,09 (m, 1 H); 2,21 - 2,28 (m, 1 H); 2,53 - 2,59 (m, 3 H); 2,64 - 2,70 (m, 3 H); 3,10 - 3,18 (m, 1 H); 4,20 - 4,26 (m, 1 H); 4,44 (s, 2 H); 7,11 - 7,17 (m, 2 H); 7,30 - 7,36 (m, 2 H); 7,45 - 7,52 (m, 5 H); 10,25 (s, 1 H).

5 Síntesis de los compuestos de Grignard (R² = OH)



10 Hidrocloruro de N,N-dimetil(4-fenil-ciclohexil)(fenil)metanamina 146 (R³ = fenilo)

La solución de cloruro de fenil-magnesio (9,1 ml, 9,1 mmol, 1,0 M en THF) se dispuso previamente bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió con un baño de hielo a aproximadamente 10 °C. La cetona **10** se disolvió en THF (9 ml) y se añadió gota a gota. La tanda de reacción se agitó durante una noche a la TA. Para realizar la elaboración, mediando enfriamiento con hielo, se hidrolizó con una solución de NH₄Cl (al 20 %, 9 ml) y se extrajo con 3 x 40 ml (3 x 40 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (sobre Na₂SO₄) y se concentraron por evaporación.

15 La purificación se efectuó mediante una cromatografía en columna (con éter).

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

20 ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO) 22,58; 24,58; 25,28; 26,00; 28,66; 29,08; 35,38; 35,51; 35,62; 35,70; 36,16; 36,70; 38,19; 38,50; 39,12; 39,40; 39,45; 42,20; 42,58; 46,04; 72,26; 74,00; 125,29; 125,30; 128,02; 128,05; 128,08; 128,12; 128,60; 128,56; 129,06; 129,24; 129,95; 142,93.

25 Hidrocloruro de 1-bencil-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanol 147 (R³ = fenilo)

La solución de cloruro de bencil-magnesio (4,5 ml, 9,1 mmol, 2,0 M en THF) se dispuso previamente bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió con un baño de hielo a aproximadamente 10 °C. La cetona **10** se disolvió en THF (9 ml) y se añadió gota a gota. La tanda de reacción se agitó durante una noche a la TA. Para realizar la elaboración, mediando enfriamiento con hielo, se hidrolizó con una solución de NH₄Cl (al 20 %, 9 ml) y se extrajo con 3 x 40 ml (3 x 40 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (sobre Na₂SO₄) y se concentraron por evaporación.

30 La purificación se efectuó mediante una cromatografía de resolución rápida (con éter). El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

35 Hidrocloruro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-1-(4-fluoro-bencil)ciclohexanol 148 (R³ = fenilo)

Unas virutas de magnesio (0,19 g, 7,8 mmol) se dispusieron previamente en un matraz y se mezclaron con un poco de THF (3 ml). 1/20 del cloruro de 4-fluoro-bencilo (1,12 g, 7,8 mmol) se añadió gota a gota primeramente en estado puro al magnesio, de tal manera que se inició la reacción. Después del inicio de la reacción, el halogenuro se diluyó con THF (14 ml) y se añadió gota a gota, de tal manera que el disolvente hirvió ligeramente. Después de haber finalizado la adición gota a gota, se agitó posteriormente todavía durante aproximadamente 1 h a la temperatura de ebullición. A continuación, la cetona **10** (1,5 g, 6,5 mmol) se añadió gota a gota a la TA y se dejó en agitación posteriormente durante una noche a la TA.

Al enfriar con hielo se hidrolizó a continuación con una solución de NH₄Cl (al 20 %, 10 ml) y se extrajo con éter (3 x 40 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (sobre Na₂SO₄) y se concentraron por evaporación.

45 La purificación se efectuó mediante una cromatografía de resolución rápida (con dietil-éter).

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

50 Hidrocloruro de 1-(2,5-dimetoxi-fenil)-4-(dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanol 149 (R³ = fenilo)

Unas virutas de magnesio (0,15 g, 6,2 mmol) se dispusieron previamente en un matraz y se mezclaron con un poco de THF (3 ml). 1/20 del 1-bromo-2,5-dimetoxi-benceno (1,35 g, 6,2 mmol) se añadió gota primeramente en estado puro al magnesio, de tal manera que se inició la reacción. Después del comienzo de la reacción, el halogenuro se diluyó con THF (10 ml) y se añadió así gota a gota, de tal manera que el disolvente hirvió levemente. Después de haber finalizado la adición gota a gota, se agitó posteriormente todavía durante aproximadamente 1 h a la

55

temperatura de ebullición. A continuación, la cetona **10** (1,2 g, 5,2 mmol) se añadió gota a gota a la TA y se dejó en agitación posteriormente durante una noche a la TA.

Al enfriar con hielo se hidrolizó a continuación con una solución de NH₄Cl (al 20 %, 10 ml) y se extrajo con éter (3 x 40 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (sobre Na₂SO₄) y se concentraron por evaporación.

5 La purificación se efectuó mediante una cromatografía de resolución rápida (con dietil-éter).

El producto se disolvió en metil-etil-cetona (2 ml) y luego se mezcló con agua (0,01 ml/1 mmol) y con trimetil-cloro-silano (1,3 ml/1 mmol). Después de haber filtrado con succión y lavado con éter, se obtuvieron unos cristales de color blanco, que se secaron en vacío.

10 Prescripción de síntesis para la síntesis automatizada

a) Utilización de soluciones del reactivo de Grignard

En un bloque de reactor [ACT Vantage] calentado y anegado con N₂, se dispuso previamente a 0 °C el derivado de ciclohexanona (200 μmol, 400 μl, 0,5 mol/l en THF) y se mezcló con el correspondiente reactivo de Grignard (400 μmol, 800 μl, 0,5 mol/l en THF o dietil-éter). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a la temperatura ambiente y a continuación se sofocó mediante la adición de 2 ml de una solución semisaturada de NH₄Cl a 0 °C. La solución se agitó posteriormente durante aproximadamente 30 min a la temperatura ambiente y se mezcló con 1 ml de acetato de etilo.

15 Para realizar la elaboración se retiró la fase orgánica [MYRIAD Allex] y ésta se transfirió a un recipiente tarado. A continuación, la fase acuosa se extrajo todavía una vez más con 2,5 ml de acetato de etilo y se reunieron las fases orgánicas. Las fases orgánicas reunidas se concentraron hasta sequedad y pesaron de retorno para la determinación del rendimiento.

20 La purificación se efectuó mediante una HPLC.

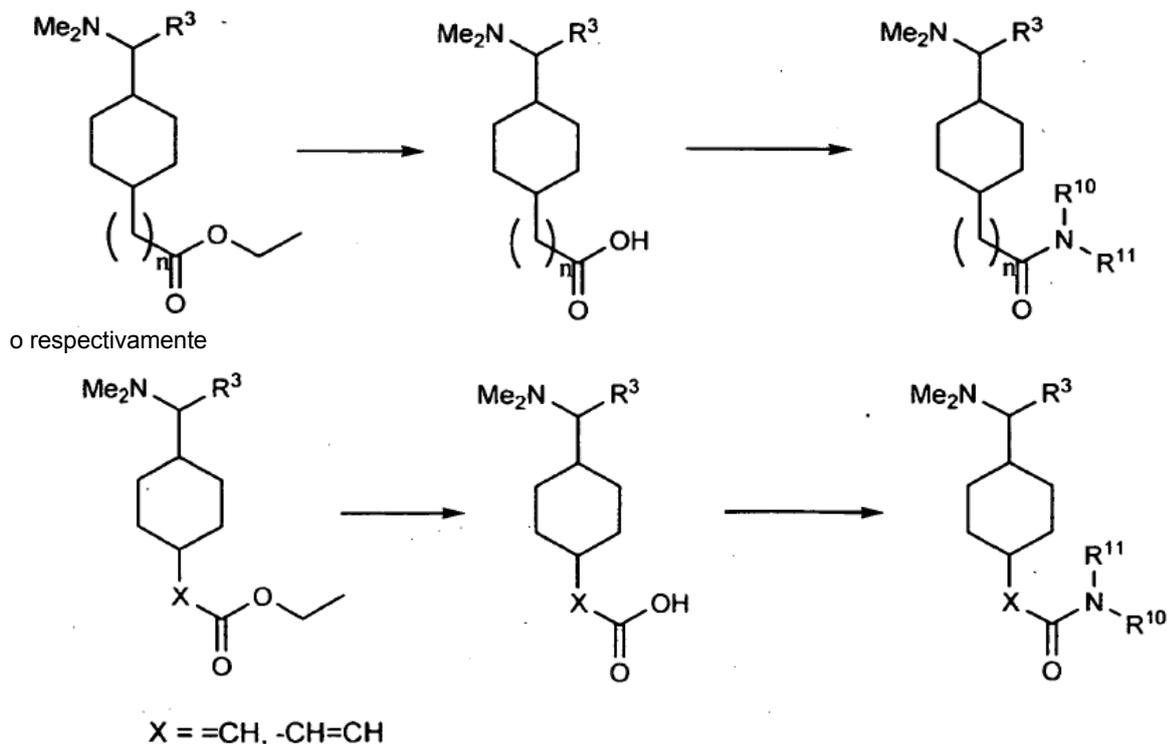
b) Utilización de reactivos de Grignard a base de compuestos aromáticos yodados

25 En un bloque de reactor [ACT Vantage] calentado y anegado con N₂, se dispuso previamente a 0 °C la solución del compuesto aromático yodado (325 μmol, 650 μl, 0,5 mol/l en THF) y se mezcló con cloruro de isopropil-magnesio (275 μmol, 550 μl, 0,5 mol/l en THF). A esta solución de reacción, después de haberla agitado a 0 °C durante aproximadamente 30 min, se le añadió con una pipeta el derivado de ciclohexanona (200 μmol, 400 μl, 0,5 mol/l en THF). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a la temperatura ambiente y a continuación se sofocó mediante la adición de 2 ml de una solución semisaturada de NH₄Cl a 0 °C. La solución se agitó posteriormente durante aproximadamente 30 min a la temperatura ambiente y se mezcló con 1 ml de acetato de etilo. Para realizar la elaboración se retiró la fase orgánica [MYRIAD Allex]. A continuación, la fase acuosa se extrajo todavía una vez más con 3 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se concentraron hasta sequedad. La purificación se efectuó mediante una HPLC.

35 De esta manera se sintetizaron los siguientes Ejemplos. La analítica se efectuó a través de una HPLC-MS (ESI). En todos los casos aquí expuestos, la masa se encontró como M + 1:

N°	Nombre	Masa
150	4-((dimetilamino)(fenil)metil)-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)ciclohexanol	337,24
151	4-(dimetilamino-fenil-metil)-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-ciclohexanol	341,22
152	1-bencil-4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol	341,22
153	4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-1-fenil-ciclohexanol	355,23
154	4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-1-pentil-ciclohexanol	321,25
155	1-(3,5-dicloro-fenil)-4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol	395,12
156	4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-1-(3-metoxi-bencil)-ciclohexanol	371,23
157	1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol	429,15
158	4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-fenil-ciclohexanol	343,17
159	1-bencil-4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanol	357,19
160	4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-ciclohexanol	375,18
161	4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-o-tolil-ciclohexanol	357,19
162	4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol	361,16
163	4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-fenil-ciclohexanol	371,20
164	4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanol	373,18
165	4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-p-tolil-ciclohexanol	357,19
166	4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexanol	379,15
167	1-butil-4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanol	323,20
168	4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-hexil-ciclohexanol	351,23
169	4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-pentil-ciclohexanol (diastereoisómero más polar)	337,22
170	4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-pentil-ciclohexanol (diastereoisómero menos polar)	337,22
171	4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanol	361,16
172	4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(4-fluoro-bencil)-ciclohexanol	375,18
173	4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(3-metoxi-bencil)-ciclohexanol	387,20

Síntesis de las amidas a partir de ésteres ($R^1 = (CH_2)_nCONR^{10}R^{11}$ o respectivamente $R^1 = XCONR^{10}R^{11}$)



5

Método general para la hidrólisis de los ésteres

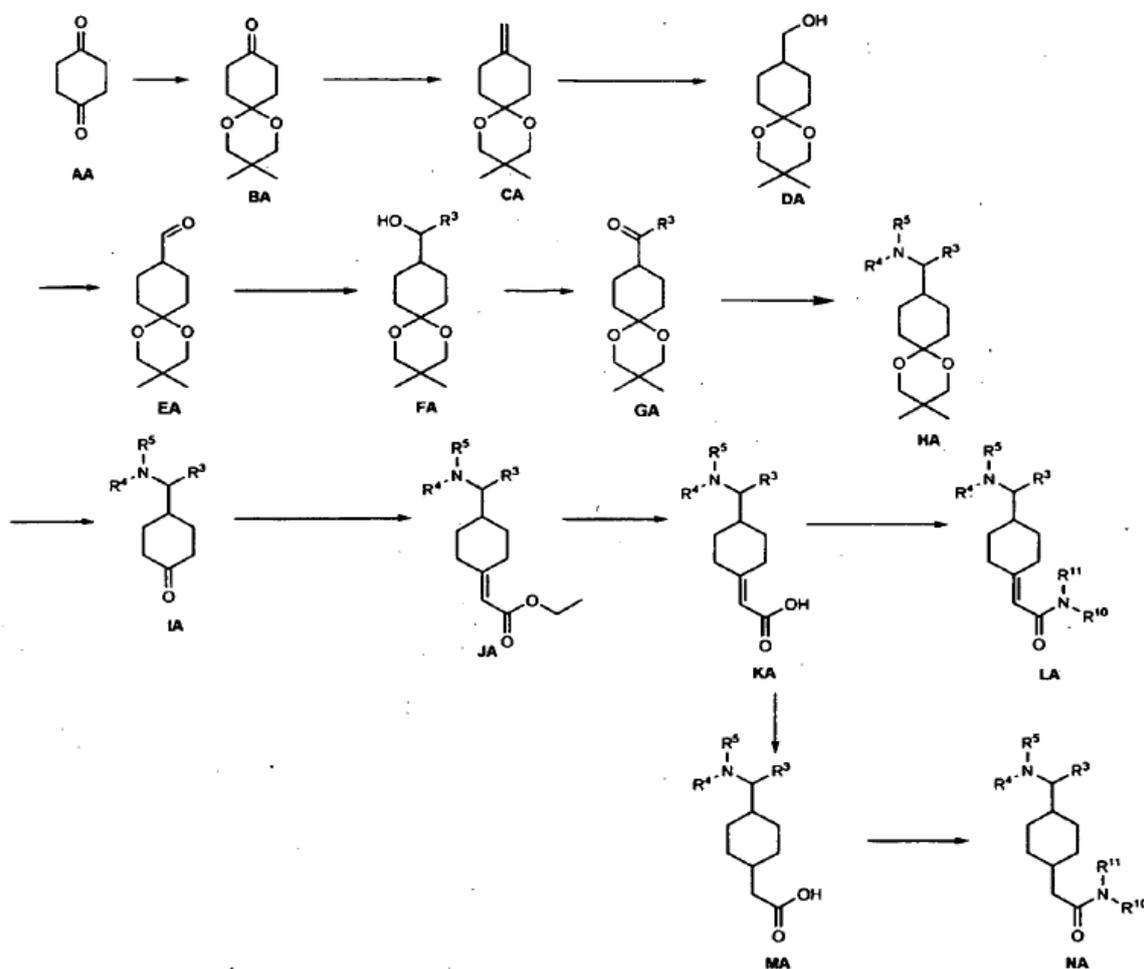
A una solución del éster de ácido ciclohexil-acético, de ácido ciclohexiliden-acético, de ácido ciclohexil-acrílico o de ácido ciclohexil-propiónico (20 mmol) en THF (130 ml) y agua (80 ml), se le añadió una solución de hidróxido de sodio (6 M, 40 ml) y se agitó durante 4 - 16 horas a la temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se separó ampliamente por destilación y se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado hasta que se hubo alcanzado un valor del pH de 7. El disolvente se separó completamente por destilación y el residuo se lavó con 2-propanol (3 x 200 ml).

10

Síntesis automatizada para la formación de las amidas

En un vaso roscado seco se dispusieron previamente a la TA ácido ciclohexil-acético, ácido ciclohexiliden-acético, ácido ciclohexil-acrílico o ácido ciclohexil-propiónico (100 μ mol, solución 0,05 M en CH_2Cl_2) y se mezclaron con una solución de carbonil-diimidazol (105 μ mol, solución 0,1 M en CH_2Cl_2). Después de un período de tiempo de agitación de 1 hora a la TA, a la solución de reacción se le añadió la amina (100 μ mol, solución 0,1 M en CH_2Cl_2) y se agitó durante 16 h a la TA. Después de haber añadido agua (3 ml) y de haber extraído, la fase orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de NaCl (3 ml). La fase orgánica separada se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se separó por destilación.

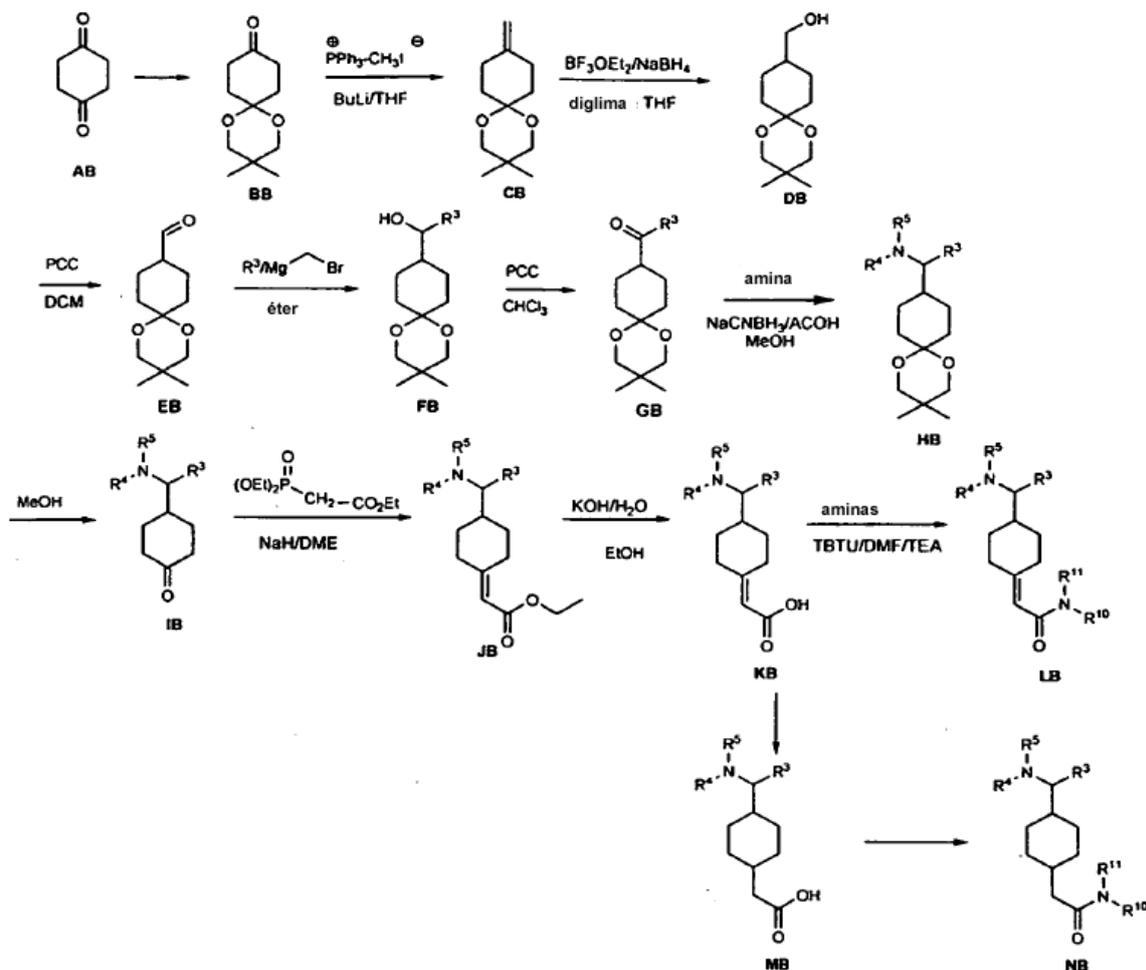
20

Procedimiento alternativo de síntesis*Esquema general de síntesis***Procedimiento general**

- 5 La 1,4-ciclohexanodiona **AA** se hace reaccionar en las condiciones conocidas para un experto en la especialidad en una reacción de formación de un acetal con un derivado de glicol en el seno de un disolvente orgánico tal como diclorometano, ciclohexano, tolueno, benceno, etanol, metanol o xileno, a ser posible también en presencia de un reactivo deshidratante, tal como ácido sulfúrico, sulfato de sodio o de magnesio, un tamiz molecular u óxidos de fósforo, eventualmente también mediando adición de unas cantidades catalíticas de ácido p-tolueno-sulfónico, a una temperatura de desde la TA hasta la temperatura de reflujo del respectivo disolvente orgánico para dar el acetal **BA**.
- 10 Las acetalcetonas **BA** se hacen reaccionar según unos métodos conocidos para un experto en la especialidad en una reacción de Wittig mediando utilización de fosforilideno en el seno de unos disolventes orgánicos tales como THF, DME o dietil-éter, en presencia de bases orgánicas metálicas, tales como n-BuLi, terc.-BuLi, LDA, de hidruros metálicos tales como NaH, KH, a una temperatura de desde -10 °C hasta la temperatura de reflujo del respectivo disolvente orgánico, para dar los productos **CA**.
- 15 El compuesto **CA** se hace reaccionar en una reacción de hidroxilación en presencia de eterato de trifluoruro de boro y de hidruros metálicos tales como borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio en el seno de un disolvente orgánico tal como THF o dietil-éter, también mediando adición de diglima, a una temperatura de desde -10 °C hasta la TA para dar los alcoholes **DA**.
- 20 Los alcoholes **DA** se pueden hacer reaccionar en las condiciones conocidas para un experto en la especialidad mediante la utilización de unos reactivos, tales como PCC, peryodinano, IBX, TPAP, NMO, MnO₂ o cloruro de oxalilo, eventualmente también en presencia de un tamiz molecular o de una base, tal como trietilamina, en el seno de un disolvente orgánico tal como diclorometano, DMSO, metanol, etanol, dietil-éter, THF, DMF, DME, a una temperatura de desde -78 °C hasta la temperatura de reflujo del respectivo disolvente orgánico, para dar el aldehído **EA**.
- 25 Los alcoholes **FA** se obtienen en las condiciones conocidas para un experto en la especialidad mediante la adición de organilos de metales tales como los organilos de magnesio, cobre, zinc o litio en el seno de disolventes orgánicos tales como éter, THF, metanol, etanol o diclorometano, a una temperatura de desde -78 °C hasta la TA.
- 30 Los alcoholes **FA** se pueden hacer reaccionar en las condiciones conocidas para un experto en la especialidad mediante la utilización de unos reactivos tales como trióxido de cromo, PCC, peryodinano, PDC, IBX, TPAP, NMO,

- MnO₂ o cloruro de oxalilo, eventualmente también en presencia de un tamiz molecular o de una base, tal como trietilamina, o de un ácido, tal como ácido sulfúrico acuoso, en el seno de un disolvente orgánico tal como diclorometano, DMSO, acetona, metanol, etanol, dietil-éter, THF, DMF, DME, a una temperatura de desde -78 °C hasta la temperatura de reflujo del respectivo disolvente orgánico, para dar las cetonas **GA**.
- 5 Las cetonas **GA** se hacen reaccionar con unas aminas en una aminación reductora mediando utilización de unos agentes de reducción, tales como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio o un complejo de borano y piridina, en el seno de un disolvente orgánico, tal como diclorometano, dietil-éter, 1,2-dicloroetano, DME, DMF, metanol, etanol o THF, a una temperatura de desde 0 °C hasta la temperatura de reflujo, para dar los compuestos **HA**.
- 10 Las aminocetonas **IA** se obtienen en las condiciones conocidas para un experto en la especialidad en una reacción de desdoblamiento de un acetal en el seno de un disolvente orgánico tal como THF, metanol, etanol, diclorometano o dietil-éter mediando adición de unos ácidos inorgánicos, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, cloruro de amonio o de un hidrógeno-sulfato o en presencia de unos ácidos orgánicos, tales como ácido p-tolueno-sulfónico o ácido trifluoroacético, a una temperatura de desde -10 °C hasta la TA.
- 15 Los compuestos **IA** se hacen reaccionar en las condiciones conocidas para un experto en la especialidad con fosfonoacetato de trietilo, en el seno de un disolvente orgánico tal como DME, THF, dietil-éter o diclorometano, en presencia de unas bases tales como n-BuLi, terc.-BuLi, LDA, de unos hidruros metálicos tales como NaH, KH, a una temperatura de desde -10 °C hasta la temperatura de reflujo del respectivo disolvente orgánico para dar los productos **JA**.
- 20 Los compuestos **JA** se hacen reaccionar en una reacción de desdoblamiento de ésteres mediando utilización de unos ácidos orgánicos, tales como ácido trifluoroacético o de unos ácidos inorgánicos acuosos, tales como ácido clorhídrico, o mediando utilización de unas bases inorgánicas acuosas tales como hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de potasio en el seno de disolventes orgánicos tales como metanol, etanol, dioxano, diclorometano, THF, dietil-éter, o de estos disolventes en forma de mezclas, para dar los ácidos **KA**, a una temperatura de desde -10 °C hasta la TA.
- 25 Los compuestos **KA** se pueden hacer reaccionar según los métodos conocidos para un experto en la especialidad en una reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador, tal como níquel Raney o paladio, en cada caso mediando utilización de hidrógeno, borohidruro de sodio, magnesio o paladio, en presencia de formiato de amonio, en el seno de unos disolventes orgánicos tales como etanol o metanol, a una temperatura de desde 0 °C hasta la TA, para dar los compuestos **MA**.
- 30 Los ácidos **KA** o **MA** se pueden hacer reaccionar en las condiciones conocidas para un experto en la especialidad en una reacción de formación de amidas mediando utilización de aminas primarias o secundarias en presencia de unos agentes deshidratantes tales como sulfato de sodio o de magnesio, óxido de fósforo, o de unos reactivos tales como, por ejemplo, CDI, DCC (eventualmente unido a un polímero), TBTU, EDCI, PyBOP o PFPTFA, también en presencia de HOAt o HOBt y de una base orgánica tal como, por ejemplo, DIPEA o piridina, en el seno de un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano, dietil-éter, dioxano, DMF o acetonitrilo, para dar los productos finales de las fórmulas generales **LA** o **NA**.
- 35

Preparación de los compuestos de Ejemplos 491-496



Preparación de BB

A una solución de 1,4-ciclohexanodiona **AB** (50 g, 1 equivalente) en DCM (400 ml) se le añadió neopentilglicol (47 g, 1 equivalente) y H_2SO_4 (8 g, 0,2 equivalentes) y se agitó la solución de reacción durante una noche a la TA. La solución de reacción se añadió mediante enfriamiento con hielo a una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se separó la fase orgánica. Después de haber secado la fase orgánica con Na_2SO_4 y de haber filtrado, se eliminó el disolvente en vacío. El residuo se mezcló con heptano (200 ml) y se separó por filtración. Se obtuvo el producto **BB** en un rendimiento de 71 % (51 g).

Preparación de CB:

Al reactivo de Wittig (122 g, 1,2 equivalentes) en THF absoluto (600 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C n-BuLi (236 ml, 1,5 equivalentes) y se agitó durante 1 h a 0 °C y durante otras 2 h a -5 °C hasta 0 °C. Después de haber añadido gota a gota una solución de **BB** (50 g, 1 equivalente) en THF (150 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -5 °C hasta 0 °C. Después de haber calentado hasta la TA, se dejó en agitación la solución de reacción durante otras 4 h a la TA.

La solución de reacción se mezcló con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (con una mezcla de EtOAc al 5 % y heptano). Se obtuvo el producto **CB** en un rendimiento de 75 % (40 g).

Preparación de DB:

En un matraz de tres bocas se agitaron durante 10 min NaBH_4 (13 g, 1,5 equivalentes) y diglyme (135 ml) y a continuación se añadió gota a gota BF_3OEt_2 (65 g, 2 equivalentes) durante un período de tiempo de 30 min. El gas de BH_3 , que resultó en este caso, se introdujo en una solución enfriada a 0 °C de **CB** (45 g, 1 equivalente) en THF (450 ml). La mezcla de reacción se reunió con una solución de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). La fase orgánica se separó y el disolvente se eliminó en vacío. El producto **DB** se obtuvo en una cantidad de 45 g.

Preparación de EB

Una mezcla de reacción a base de PCC (105,4 g, 2 equivalentes), DCM (550 ml) y Celite se agitó durante 10 min a 0 °C. A continuación, se añadió gota a gota una solución de **DB** (45 g, 1 equivalente) en DCM (125 ml) durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 60 °C.

- 5 Después de haber filtrado la mezcla de reacción a través de Celite se lavó con DCM (125 ml). El disolvente se eliminó en vacío y el producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (con una mezcla de EtOAc al 10 % y heptano). Se obtuvo el producto **EB** en un rendimiento de 40 % (18 g).

Preparación de FB:

- 10 Para la preparación de la Solución 1 se añadieron consecutivamente dietil-éter absoluto (100 ml), Mg (4,52 g, 4 equivalentes) y un halogenuro de alquilo (2 equivalentes), y se agitó durante 10 min a la TA. A una solución del aldehído **EB** (47 mmol, 1 equivalente) en THF absoluto (100 ml) se le añadió la Solución 1 gota a gota bajo una atmósfera de un gas inerte y se agitó durante 4 h a la TA.

- 15 La solución de reacción se mezcló con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El disolvente se eliminó en vacío y el producto **FB** se purificó mediante una cromatografía en columna (con una mezcla de EtOAc al 5 % y heptano).

Preparación de GB:

- 20 A una solución de **FB** (23 mmol, 1 equivalente) en CHCl_3 (140 ml) se le añadieron Celite y PCC (2 equivalentes) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a la TA. La mezcla de reacción se separó por filtración a través de Celite y se lavó con CHCl_3 . Después de haber eliminado el disolvente en vacío, el producto bruto **GB** se purificó mediante una cromatografía en columna (con una mezcla de EtOAc al 7 % y heptano).

Preparación de HB

- 25 A una solución de **GB** (18 mmol, 1 equivalente) en metanol (5 ml) se le añadieron una amina (1,5 equivalentes), NaCNBH_4 (2 equivalentes) y ACOH (16 ml) y se agitó durante 12 h a la TA.

- La solución de reacción se mezcló con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El disolvente se eliminó en vacío y el residuo **HB** se purificó mediante una cromatografía en columna (con una mezcla de EtOAc al 10 % y heptano).

30

Preparación de IB

- A una solución de **HB** (12 mmol, 1 equivalente) en metanol (45 ml) se le añadió a 0 °C una solución al 10 % de HCl (80 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se mezcló con una solución de hidróxido de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El disolvente se eliminó en vacío y el producto se empleó sin más purificación en la siguiente etapa.

35

Preparación de JB

- A una solución de fosfonoacetato de trietilo (1,2 equivalentes) en DME (35 ml) se le añadió NaH (1,4 equivalentes) y se agitó durante 2 h bajo una atmósfera de un gas inerte a la TA. A continuación, se añadió gota a gota una solución de **IB** (12 mmol) en DME (33 ml) y se agitó durante otras 3 h a la TA.

40

La mezcla de reacción se reunió lentamente con una mezcla de hielo y agua (100 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El acetato de etilo se eliminó en vacío y el producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (con una mezcla de EtOAc al 15 % en heptano).

Preparación de KB

- A una solución de **JB** (2 mmol) en etanol (14 ml) se le añadieron KOH (2 equivalentes) y agua (3 ml). A continuación, se dejó en agitación la mezcla de reacción durante 3 h a la TA.

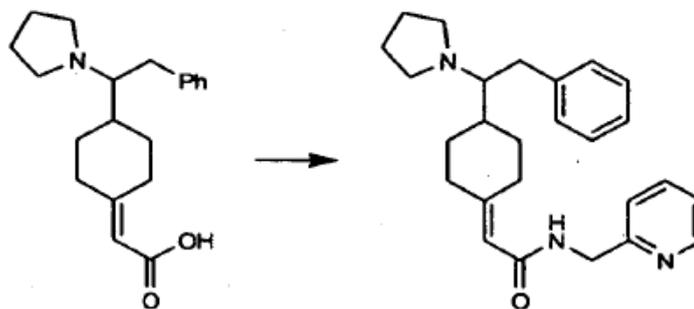
- La mezcla de reacción se neutralizó con HCl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Después de haber eliminado el acetato de etilo en vacío, se obtuvo el producto **KB**, que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

50

Preparación de MB

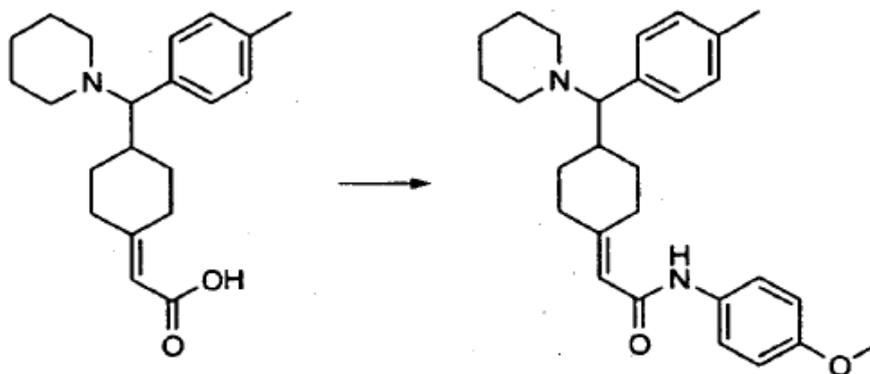
- A una solución de **KB** (0,5 g) en etanol (15 ml) se le añadió una cantidad catalítica de Ni Raney en una atmósfera de hidrógeno y se agitó la solución de reacción durante 30 min a la TA. Después de haber filtrado a través de Celite, se eliminó el disolvente en vacío.

55

Preparación de los compuestos de Ejemplos**Preparación de 2-(4-(2-fenil-1-(pyrrolidin-1-il)etil)ciclohexiliden)-N-(piridin-2-il-metil)-acetamida (Ejemplo 495)**

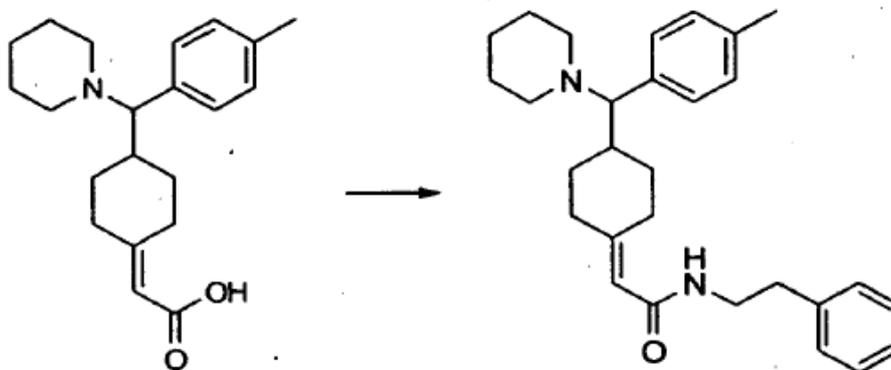
5 A una solución de **KB** (0,3 mmol, 100 mg) en DMF (1 ml) se le añadieron TBTU (0,1 g, 1 equivalente) y trietilamina (64 mg, 2 equivalentes) y se agitó durante 10 min a la TA. Después de haber añadido 2-(aminometil)-piridina (34 mg, 1 equivalente) se agitó durante 2 h a la TA.

10 La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo y agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₂ y se filtró. El acetato de etilo se eliminó en vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (con una mezcla de EtOAC al 50 % y heptano). Se obtuvo el producto en un rendimiento de 18 % (22 mg).

**Preparación de N-(4-metoxi-fenil)-2-(4-(piperidin-1-il(p-tolil)metil)ciclohexiliden)-acetamida (Ejemplo 493)**

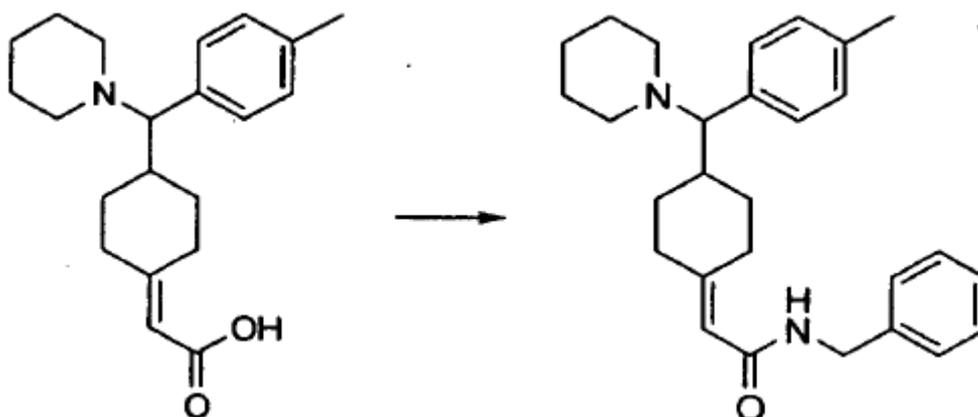
15 A una solución de **KB** (0,06 mmol, 20 mg) en DMF (0,5 ml) se añadieron TBTU (20 mg, 1 equivalente) y trietilamina (6 mg, 2 equivalentes), y se agitó durante 10 min a la TA. Después de haber añadido p-metoxi-anilina (30 mg, 1 equivalente), se agitó durante 45 min a la TA.

La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de hielo y agua y el producto se separó por filtración.

**Preparación de N-fenil-2-(4-(piperidin-1-il(p-tolil)metil)ciclohexiliden)-acetamida (Ejemplo 494)**

20 A una solución de **KB** (20 mg) en DMF (3 ml) se le añadieron TBTU (20 mg, 1 equivalente) y trietilamina (6 mg, 2 equivalentes) y se agitó durante 10 min a la TA. Después de haber añadido fenil-etil-amina (7 mg, 1 equivalente) se agitó durante 3 h a la TA. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₂ y se filtró. El acetato de etilo se eliminó en vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (con EtOAC al 10 % en heptano).

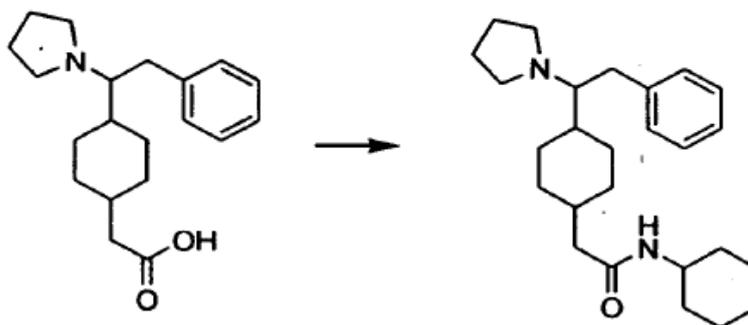
25



Preparación de N-bencil-N-metil-2-(4-(piperidin-1-il(p-tolil)metil)ciclohexiliden)-acetamida (Ejemplo 496)

5 A una solución de **MB** (20 mg) en DMF (3 ml) se le añadieron TBTU (20 mg, 1 equivalente) y trietilamina (6 mg, 2 equivalentes) y se agitó durante 10 min a la TA. Después de haber añadido N-metil-bencil-amina (7 mg, 1 equivalente) se agitó durante 3 h a la TA.

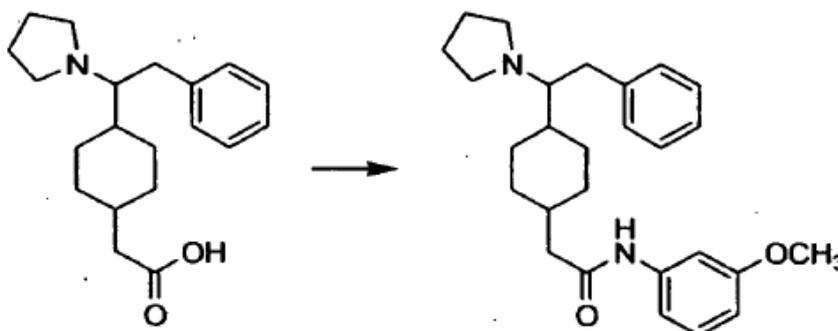
10 La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de hielo y agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₂ y se filtró. El acetato de etilo se eliminó en vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (con EtOAc al 10 % en heptano). El producto se obtuvo en un rendimiento de 22 % (13 mg).



Preparación de N-ciclohexil-2-(4-(2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)etil)ciclohexil)-acetamida (Ejemplo 491)

15 A una solución de **MB** (0,3 mmol, 100 mg) en DMF (1 ml) se le añadieron TBTU (0,1 g, 1 equivalente) y trietilamina (30 mg, 2 equivalentes) y se agitó durante 10 min a la TA. Después de haber añadido ciclohexilamina (30 mg, 1 equivalente), se agitó durante 30 min a la TA.

La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de hielo y agua (20 ml) y el producto se separó por filtración. El producto se obtuvo en un rendimiento de 96 % (32 mg).



Preparación de N-(3-metoxi-fenil)-2-(4-(2-fenil-1-(pirrolidin-1-il) etil)ciclohexil)-acetamida (Ejemplo 492)

A una solución de **KB** (0,3 mmol, 100 mg) en DMF (1 ml) se le añadieron TBTU (0,1 g, 1 equivalente) y trietilamina (30 mg, 2 equivalentes) y se agitó durante 10 min a la TA. Después de haber añadido m-metoxi-anilina (30 mg, 1 equivalente), se agitó durante 30 min a la TA.

5 La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de hielo y agua (20 ml) y el producto se separó por filtración. El producto se obtuvo en un rendimiento de 96 % (32 mg).

Separación de los diastereoisómeros

En los casos, en los que se separaron unos diastereoisómeros, esto se llevó a cabo según el siguiente método:

10 En una columna de HPLC VP 100/21 Nucleodur C 18 (5 μ m), de 100 mm, con un diámetro interno de 21 mm, de Macherey-Nagel, con ayuda de una bomba de HPLC Waters 600 en el caso de un agente eluyente de partida a base de 60 % de agua y 40 % de metanol, se aplicó el producto bruto a 25 °C y con un caudal de 20 ml/min. En el transcurso de 14 min, se aumentó continuamente la proporción de metanol del agente eluyente hasta llegar a 100 %.

15 Se eluyó durante otros 5,5 min con metanol al 100 %. Se detectó con un aparato detector de UV Waters 2487 a 220 y 254 nm y ES-MS (acrónimo del inglés "Electrospray ionisation mass spectrometry" = espectrometría de masas con ionización por proyección de electrones). Las fracciones separadas se reunieron, se concentraron por evaporación y se analizaron con ayuda de una espectroscopía de masas ES. En el presente invento, los compuestos de Ejemplos, que se eluyeron en la primera fracción, se designaron como "diastereoisómero más polar" y los de la segunda

20 fracción se designaron como "diastereoisómero menos polar".

Investigaciones sobre la eficacia de los compuestos conformes al invento**Método para la determinación de la afinidad para el receptor de opioides μ humano**

25 La afinidad con un receptor para el receptor de opioides μ humano se determina en una tanda homogénea en placas de microtitulación. Para esto, unas series de diluciones de las sustancias que se han de ensayar se incuban con una preparación de membrana con receptor (15 - 40 μ g de proteína / 250 μ l de tanda de incubación) de células CHO K1, que expresan el receptor de opioides μ humano (preparación de membrana con receptor RB-HOM de la entidad

30 Perkin Elmer Life Sciences, Zaventem, Bélgica) en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [³H]-naloxona (NET719, de la entidad Perkin Elmer Life Sciences, Zaventem, Bélgica) así como de 1 mg de perlas de WGA SPA (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la entidad Amersham/Pharmacia, Friburgo, Alemania) en un volumen total de 250 μ l durante 90 minutos a la temperatura ambiente. Como tampón de incubación se utiliza Tris-HCl 50 mmol/l suplementado con albúmina de suero bovino al 0,06 %. Para la determinación de la fijación inespecífica se añaden

35 adicionalmente 100 μ mol/l de naloxona. Después de haber terminado el período de tiempo de incubación de noventa minutos, las placas de microtitulación se centrifugan durante 20 minutos a 1.000 g y la radiactividad se mide en un contador β (Microbeta-Trilux, de la entidad PerkinElmer Wallac, Friburgo, Alemania). Se determina el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo desde su enlace con el receptor de opioides μ humano en el caso de una concentración de las sustancias de ensayo de 1 μ mol/l y se indica como tantos por ciento de inhibición de la

40 fijación específica.

Inhibición de la absorción renovada de noradrenalina (NA) y serotonina (5HT)

45 Con el fin de poder llevar a cabo estos estudios in vitro, se aíslan unos sinaptosomas a partir de zonas cerebrales de ratas. Encuentra utilización en cada caso una denominada fracción "P₂", que se prepara según la prescripción de Gray y Whittaker (E.G. Gray y V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88). Para la absorción renovada (del inglés "uptake") de NA se aíslan estas partículas vesiculares a partir del hipotálamo de cerebros de ratas machos.

Una descripción detallada del método se puede deducir de la bibliografía (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand y B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029-1036).

50

Tablas

Tabla 1: Inhibición de la absorción renovada de monoaminas por los aldehídos

Compuesto	Absorción renovada de NA, % de inhibición [10 μ M]	Absorción renovada de serotonina, % de inhibición [10 μ M]
28	84	85
34	87	87
37	97	75
40	77	78
43	98	80
46	95	92
49	97	93
52	96	94
55	95	88
67	86	95
70	93	70

5 Tabla 2: Afinidad para μ de los aldehídos

Compuesto	Receptor de opioides μ , % de inhibición [1 μ M]	Receptor de opioides μ , K_i [μ M]
28	69	n.d.
34	34	n.d.
37	45	n.d.
40	69	n.d.
46	75	n.d.
49	34	n.d.
52	67	n.d.
55	50	n.d.
67	79	0,2

Tabla 3: Inhibición de la absorción renovada de NA por los ésteres

Compuesto	Absorción renovada de NA, % de inhibición [10 μ M]	Absorción renovada de NA, K_i [μ M]
123	66	n.d.
124	76	n.d.
126	81	n.d.
127	89	n.d.
129	81	n.d.
130	82	n.d.
132	84	0,59
133	87	n.d.
135	90	0,49
136	89	0,58
138	96	0,62
139	94	0,79
141	98	n.d.
142	99	n.d.

Tabla 4: Inhibición de la absorción renovada de serotonina por los ésteres

Compuesto	Absorción renovada de serotonina, % de inhibición [10 μ M]	Absorción renovada de serotonina, K_i [μ M]
123	92	
124	85	0,097000
126	86	n.d.
127	90	n.d.
129	91	0,086
130	93	0,016
132	86	0,42
133	89	0,099
135	78	0,22
136	86	0,083
138	84	0,31
139	89	0,058

Compuesto	Absorción renovada de serotonina, % de inhibición [10 μ M]	Absorción renovada de serotonina, K_i [μ M]
141	83	n.d.
142	84	n.d.

Tabla 5: Afinidad para μ de los ésteres

Compuesto	Receptor de opioides μ , % de inhibición [1 μ M]	Receptor de opioides μ , K_i [μ M]
123	75	0,19
124	79	0,079
126	35	n.d.
127	34	n.d.
129	47	0,54
130	82	0,23
132	91	0,12
133	81	0,096
135	70	0,38
136	73	0,23
138	73	0,092
139	90	0,044

Tabla 6: Alcoholes

Compuesto	Absorción renovada de NA, % de inhibición [10 μ M]	Absorción renovada de serotonina, % de inhibición [10 μ M]	Receptor de opioides μ , % de inhibición [1 μ M]
112	74	82	66
113	82	83	46
114	93	64	43
115	47	63	61
116	95	74	37
117	82	85	57
118	91	90	33
119	91	88	43
120	93	79	51
121	66	74	61
122	97	77	32
125	86	82	62
128	88	84	18
131	89	91	68
134	90	86	45
137	93	89	13
140	94	85	31
143	100	90	24

5

Tabla 7: Derivados de éteres

Compuesto	Absorción renovada de NA, % de inhibición [10 μ M]	Absorción renovada de serotonina, % de inhibición [10 μ M]	Absorción renovada de serotonina, K_i [μ M]	Receptor de opioides μ , % de inhibición [1 μ M]	Receptor de opioides μ , K_i [μ M]
144	75	80	n.d.	81	0,12
145	84	83	0,29	73	0,31

Tabla 8: Inhibición de la absorción renovada de NA por los compuestos de Grignard

Compuesto	Absorción renovada de NA, % de inhibición [10 μ M]	K_i [μ M]
146	94	0,6
147	12	n.d.
148	97	n.d.
149	75	n.d.

Tabla 9: Inhibición de la absorción renovada de 5HT por los derivados de Grignard

Compuesto	Absorción renovada de serotonina, % de inhibición [10 μ M]	Absorción renovada de serotonina, K_i [μ M]
146	92	0,15
148	90	0,37
149	85	n.d.

Tabla 10: Afinidad para μ de los derivados de Grignard

Compuesto	Receptor de opioides μ , % de inhibición [1 μ M]
146	97
148	91
149	82
150	74
151	71
152	63
153	87
154	50
155	77
156	73
157	72
158	58
159	83
160	67
161	60
162	59
163	81
164	58
165	52
166	62
167	58
168	58
169	71
170	63
171	67
172	77
173	84

5 Tabla 11: Aminas primarias

Compuesto	Absorción renovada de serotonina, % de inhibición [10 μ M]]	Absorción renovada de serotonina, K_i [μ M]	Absorción renovada de NA, % de inhibición [10 μ M]	Absorción renovada de NA, K_i [μ M]
17	86	0,86	92	0,87
19	87	n.d.	93	n.d.
21	80	n.d.	90	n.d.
23	64	n.d.	97	n.d.
25	71	n.d.	84	n.d.
27	78	n.d.	95	n.d.
30	89	n.d.	89	n.d.
33	95	n.d.	94	n.d.
36	89	0,096	93	0,11
39	87	n.d.	97	n.d.
42	86	n.d.	83	n.d.
45	90	n.d.	96	n.d.
48	95	n.d.	100	n.d.
51	97	n.d.	98	n.d.
54	94	n.d.	102	n.d.
66	96	n.d.	96	n.d.
69	83	n.d.	98	n.d.
72	79	n.d.	91	n.d.

Tabla 12: Afinidad para μ de las aminas primarias

Compuesto	Receptor de opioides μ , % de inhibición [1 μ M]	Receptor de opioides μ , K_i [μ M]
17	83	0,44
21	48	n.d.
23	58	n.d.
25	74	0,26
30	94	0,21
36	68	n.d.
39	56	n.d.
42	80	0,24
48	67	n.d.
54	62	n.d.
66	62	n.d.
69	61	n.d.

Tabla 13: Aminas secundarias

Compuesto	Absorción renovada de serotonina, % de inhibición [10 μ M]	Absorción renovada de NA, % de inhibición [10 μ M]
83	93	100
84	76	93
85	77	103
86	88	95
87	95	106
88	88	84
89	73	85
90	87	98
91	76	93
92	69	75

5 Tabla 14: Afinidad para μ de las aminas secundarias

Compuesto	Receptor de opioides μ , % de inhibición [1 μ M]	Receptor de opioides μ , K_i [μ M]
83	95	0,007
84	95	0,012
85	98	0,0028
86	98	0,0038
87	85	0,0037
88	99	0,0024
89	95	0,059
90	94	0,045
91	90	0,0081
92	91	0,017
174	95	0,004900
175	86	0,011000

Tabla 15: Ureas

Compuesto	Absorción renovada de serotonina, % de inhibición [10 μ M]	Absorción renovada de serotonina, K_i [μ M]	Absorción renovada de NA, % de inhibición [10 μ M]	Absorción renovada de NA, K_i [μ M]
73	90	0,061	94	0,18
75	80	0,013	88	0,55
74	86	0,12	93	0,22
76	84	n.d.	100	n.d.
77	84	n.d.	93	n.d.
78	87	0,16	98	0,29
79	97	0,091	96	0,12
80	97	0,25	97	0,49
81	97	n.d.	97	n.d.
82	98	0,11	98	0,12

Tabla 16: Afinidad para μ de las ureas

Compuesto	Receptor de opioides μ , % de inhibición [1 μ M]	Receptor de opioides μ , K_i [μ M]
73	96	0,046
75	88	0,098
74	88	0,16
76	61	n.d.
77	88	0,078
78	91	0,054
79	103	0,0083
80	95	0,02
81	95	0,033
82	92	0,19

Tabla 17: Sulfonamidas

Compuesto	Absorción renovada de serotonina, % de inhibición [10 μ M]	Absorción renovada de NA, % de inhibición [10 μ M]	Receptor de opiooides μ , % de inhibición [1 μ M]	Receptor de opiooides μ , K_i [μ M]
106	83	68	96	0,0037
107	90	78	99	0,015
108	75	75	92	0,022
109	93	76	92	0,077
110	86	62	93	0,025

5 Tabla 18: Aminas aciladas

Compuesto	Absorción renovada de serotonina, % de inhibición [10 μ M]	Absorción renovada de serotonina, K_i [μ M]	Absorción renovada de NA, % de inhibición [10 μ M]	Absorción renovada de NA, K_i [μ M]
95	66	n.d.	80	n.d.
96	83	0,66	88	0,8
97	76	0,99	94	0,7
98	74	0,63	95	0,7
99	83	0,54	75	
93	75	0,66	48	
100	86	0,52	91	0,32
101	81	0,88	86	0,67
102	85	0,45	92	0,13
103	93	0,56	87	0,4
104	90	0,44	92	0,32
105	85		88	

Tabla 19: Afinidad para μ de las aminos aciladas

Compuesto	Receptor de opioides μ , % de inhibición [1 μ M]	Receptor de opioides μ , K_i [μ M]
95	95	0,0025
96	99	0,086
97	97	0,0037
98	104	
99	77	0,47
93	94	0,094
100	100	0,0035
101	101	0,0023
102	94	0,0015
103	99	0,0088
104	92	0,014
105	100	0,02
176	86	0,019
177	86	0,0072
178	96	0,0012
179	99	0,003
180	90	0,02
181	95	0,0039
182	95	0,0021

Tabla 20: Afinidad para μ de las aminos aciladas

Compuesto	Receptor de opioides μ , % de inhibición [1 μ M]	Receptor de opioides μ , K_i [μ M]
183	103	0,0039
184	101	0,0052
185	100	0,037
186	100	0,018
187	100	0,0085
188	100	0,0052
189	99	0,011
190	99	0,025
191	99	
192	98	0,018
193	96	0,023
194	96	0,0053
195	96	0,015
196	96	0,019
197	96	0,016
198	95	0,015
199	94	0,021
200	94	0,029
201	94	0,016
202	94	0,031
203	94	0,051
204	94	0,018
205	94	0,022
206	93	0,056
207	92	0,028
208	92	0,13
209	92	0,047
210	92	0,024
211	92	
212	91	0,019
213	91	0,096
214	91	0,028
215	90	0,034
216	90	0,056
217	90	0,062
218	89	
219	89	0,056

ES 2 368 594 T3

220	88	0,15
221	88	0,029
222	88	0,02
223	88	0,02
224	87	
225	87	0,02
226	87	0,058
227	87	0,058
228	87	0,019
229	86	0,039
230	86	0,021
231	86	0,045
232	84	0,074
233	84	0,071
234	84	0,046
235	84	0,061
236	83	0,063
237	83	0,048
238	83	0,038
239	82	0,08
240	82	0,051
241	82	0,068
242	82	0,046
243	82	0,025
244	82	0,03
245	82	0,066
246	82	0,039
247	82	0,036
248	81	0,088
249	81	0,064
250	81	0,036
251	81	0,091
252	81	0,02
253	80	0,079
254	80	0,056
255	80	0,046
256	80	0,08
257	79	0,081
258	79	0,068
259	79	0,062
260	78	
261	78	0,13
262	78	0,096
263	78	0,028
264	78	0,11
265	78	0,14
266	78	0,036
267	77	0,15
268	76	0,086
269	75	0,047
270	75	0,19
271	75	0,019
272	75	0,09
273	75	0,081
274	74	0,099
275	74	0,1
276	74	0,065
277	74	0,074
278	74	0,086
279	74	0,14
280	73	0,31
281	73	0,046
282	73	0,11

ES 2 368 594 T3

283	72	0,15
284	72	0,063
285	71	
286	71	0,054
287	71	0,15
288	70	0,16
289	70	0,078
290	70	
291	102	
292	102	0,0013
293	102	0,0046
294	101	0,0083
295	101	0,0073
296	100	0,0003
297	100	0,004
298	100	0,004
299	100	0,001
300	99	0,0014
301	99	0,0027
302	99	0,0016
303	99	0,019
304	99	0,015
305	98	0,012
306	98	0,0099
307	98	0,0062
308	98	0,0074
309	98	0,0056
310	98	0,016
311	98	0,011
312	97	0,053
313	97	0,035
314	97	0,0042
315	97	0,16
316	96	
317	95	0,029
318	95	0,023
319	95	0,015
320	95	0,028
321	95	0,022
322	95	0,031
323	95	0,015
324	95	0,022
325	94	0,034
326	94	0,011
327	94	0,063
328	94	0,016
329	94	0,035
330	94	0,039
331	93	0,011
332	93	0,02
333	92	0,017
334	92	0,062
335	92	0,033
336	92	0,039
337	92	
338	91	0,028
339	91	0,025
340	91	0,055
341	91	0,013
342	90	0,028
343	90	
344	90	0,013
345	90	0,013

ES 2 368 594 T3

346	90	0,065
347	90	0,026
348	89	0,03
349	89	0,05
350	89	0,037
351	89	0,058
352	87	
353	87	0,096
354	86	0,053
355	86	0,12
356	86	0,12
357	86	0,06
358	86	0,011
359	86	
360	86	0,035
361	85	0,042
362	85	0,06
363	85	0,038
364	85	0,035
365	85	0,074
366	85	0,056
367	85	0,11
368	84	0,034
369	84	0,068
370	84	0,081
371	84	0,13
372	84	0,033
373	84	0,061
374	84	
375	84	
376	84	0,04
378	83	0,055
379	83	
380	83	0,095
381	83	0,099
382	83	
383	83	0,086
384	82	0,038
385	82	0,068
386	82	0,1
387	81	0,07
388	81	0,036
389	81	0,058
390	81	
391	81	0,026
392	80	0,18
393	80	0,044
394	79	0,048
395	81	0,046
396	97	0,012
397	97	0,0072
398	101	0,0074
399	80	0,11
400	94	0,023
401	97	0,011
402	96	0,0079
403	81	0,074
404	97	0,019
405	88	0,025
406	81	0,04
407	87	0,048
408	82	0,012
409	84	0,028

ES 2 368 594 T3

410	88	0,0058
411	99	0,011
412	93	0,032
413	81	0,031
414	99	0,0046
415	99	0,0051
416	86	0,019
417	91	0,031
418	92	0,043
419	86	0,032
420	94	0,016
421	80	0,091
422	83	0,035
423	83	0,015
424	99	0,0027
425	94	0,006
426	99	0,0058
427	84	0,04
428	97	0,0054
429	88	0,055
430	101	0,0044
431	93	0,026
432	95	0,018
433	89	0,0038
434	85	0,024
435	99	0,014
436	91	0,029
437	80	0,1
438	87	0,1
439	85	0,052
440	95	0,015
441	83	0,2
442	86	0,11
443	96	0,04
444	101	0,011
445	86	0,069
446	99	0,0064
447	83	0,13
448	95	0,033
449	88	0,036
450	89	0,081
451	92	0,024
452	99	0,012
453	83	0,043
454	87	0,051
455	81	0,069
456	96	0,023
457	91	0,04
458	93	0,049
459	90	0,031
460	97	0,0095
461	100	0,017
462	91	0,055
463	104	0,0086
464	92	0,075
465	99	0,0031
466	86	0,041
467	82	0,062
468	83	0,16
469	87	0,057
470	91	0,071
471	82	0,087
472	85	

473	91	0,018
474	100	0,0027
475	97	0,0069
476	87	0,084
477	96	0,013
478	95	0,027

Tabla 21: Ejemplos 492-501

Número	Absorción renovada de serotonina, % de inhibición [10 µM]	Absorción renovada de NA % de inhibición [10 µM]
492	3	54
493	38	27
494	40	81
495	7	16
496	18	26
497		101
498		99
499		103
500		101
501		106

5 **Investigaciones in vivo en cuanto a la analgesia: ensayo del coletezo de la cola (en inglés "tail flick") en ratones**

Los ratones fueron colocados en cada caso individualmente en una jaula de ensayo y la base de la cola fue sometida a un chorro enfocado de calor de una lámpara eléctrica (tipo "tail flick" 50/08/1.bc, de Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se ajustó de tal manera que el período de tiempo desde la conexión de la lámpara hasta el repentino coletezo de la cola (latencia del dolor) en el caso de unos ratones no tratados fuese de 3 a 5 segundos. Antes de la aplicación de las soluciones, que contienen el compuesto conforme al invento, o respectivamente de las respectivas soluciones comparativas, los ratones fueron ensayados previamente dos veces en el transcurso de cinco minutos y se calculó el valor medio de estas mediciones como valor medio del ensayo previo.

15 Las soluciones del compuesto de la fórmula general I conforme al invento así como las soluciones comparativas se aplicaron luego por vía intravenosa. La medición del dolor se llevó a cabo en cada caso 10, 20, 40 y 60 minutos después de la aplicación por vía intravenosa. El efecto analgésico se determinó como el aumento de la latencia del dolor (% del efecto antinociceptivo que es máximamente posible) según la siguiente fórmula:

$$20 \quad \frac{[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100}{}$$

En este caso, el tiempo T_0 es el período de tiempo de latencia antes de la aplicación, el tiempo T_1 es el período de tiempo de latencia después de la aplicación de la combinación de sustancias activas y el tiempo T_2 es la duración máxima de exposición (12 segundos).

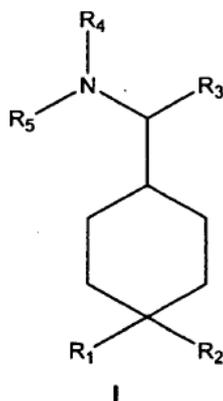
25 La investigación profundizada en cuanto a la actividad analgésica se llevó a cabo en el ensayo del coletezo de la cola en ratones, tal como se ha descrito más arriba.

30 Los compuestos conformes al invento, que se han investigado, mostraron un efecto analgésico. Los resultados de las investigaciones escogidas se recopilan en la siguiente Tabla.

Compuesto n°	Dosificación mg/kg (i.v.)	Efecto % de MPE	ED ₅₀ i.v. (4,64-21,5)
78			8,94 mg/kg
79	10	76	
80	10	59	
86	21,5	100	
87	10	39	
88	21,5	90	
91	21,5	90	
95	1	100	
98	10	100	
102	10	82	
146	10	21	
148	10	40	

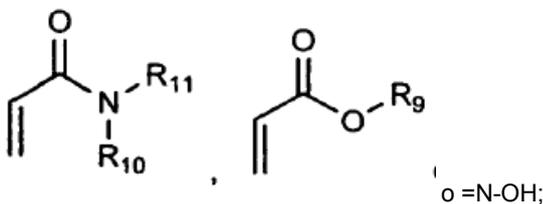
REIVINDICACIONES

1. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de la fórmula general I



5 en la que
R¹ significa alquilo de C₁-C₈, en cada caso ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; cicloalquilo de C₃-₁₀ saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁-₄, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; (CH₂)_mCHN-OH, (CH₂)_nNR⁶R⁷ o (CH₂)_nOR⁸, representando *n* 0, 1, 2 ó 3 y *m* 0, 1 ó 2; o significa un grupo C(O)OR⁹ ó CONR¹⁰R¹¹ unido a través de un grupo alquilo de C₁-₃, que puede ser saturado o insaturado;

15 **R²** significa H u OH;



20 **R³** significa arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; o significa un radical arilo unido a través de un grupo alquilo de C₁-₃, que puede estar sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces;

R⁴ y **R⁵** significan independientemente uno de otro H; alquilo de C₁-₃, sin sustituir, no significando **R⁴** y **R⁵** simultáneamente H,

25 o los radicales **R⁴** y **R⁵** significan en común CH₂CH₂OCH₂CH₂, o (CH₂)₃₋₆;

30 **R⁶** significa H; alquilo de C₁-₈, saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; arilo, heteroarilo o cicloalquilo de C₃-₁₀, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁-₄, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces;

35 **R⁷** significa H; alquilo de C₁-₈, saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; arilo, heteroarilo o cicloalquilo de C₃-₁₀, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁-₄, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; C(O)NR¹⁰R¹¹, C(S)NR¹⁰R¹¹, SO₂R¹² o C(O)R¹³;

40 **R⁸** significa H; alquilo de C₁-₈, en cada caso ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; cicloalquilo de C₃-₁₀, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C₁-₄, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces;

R⁹ significa H; alquilo de C₁-₈, saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces;

R^{10} y R^{11} significan independientemente uno de otro H; cicloalquilo de C_{3-10} , saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C_{1-4} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces;

R^{12} significa arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; alquilo de C_{1-8} , en cada caso saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; cicloalquilo de C_{3-10} , saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C_{1-3} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces;

R^{13} significa alquilo de C_{1-8} , saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; cicloalquilo de C_{3-10} , arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C_{1-4} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces, pudiendo la cadena de alquilo ser ramificada o sin ramificar, y estar sin sustituir o sustituida una vez o múltiples veces;

en forma del racemato; de los enantiómeros, de los diastereoisómeros, de mezclas de los enantiómeros o diastereoisómeros, o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de las bases y/o de las sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

2. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R^1 significa alquilo de C_{1-8} , en cada caso ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; cicloalquilo de C_{3-10} saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C_{1-4} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces y R^2 significa OH.

3. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R^1 significa $(CH_2)_mCHN-OH$, $(CH_2)_nNR^6R^7$ o $(CH_2)_nOR^8$, representando n 0, 1, 2 o 3, y m 0, 1 o 2; o significa un grupo $C(O)OR^9$ ó $CONR^{10}R^{11}$ unido a través de un grupo alquilo de C_{1-3} , que puede ser saturado o insaturado, y R^2 significa H.

4. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en los que R^1 significa alquilo de C_{1-8} , en cada caso ramificado o sin ramificar, saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con metilo, =O, fenilo o CO_2CH_3 ; fenilo, naftilo, bencilo, fenetilo, 2-piridilo o 2-tienilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, CH_3 , Cl, *terc.*-butilo, metoxi o CF_3 ; ciclohexilo o ciclopentilo.

5. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en los que R^1 representa 2,4-difluoro-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, fenilo, 3-metoxi-bencilo, 4-cloro-fenilo, bencilo, 2-metil-fenilo, 4-*terc.*-butil-fenilo, ciclopentilo, 4-fluoro-fenilo, fenetilo, 2-tienilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, isopropilo, butilo, etilo, hexilo, sec-butilo, 2,4,6-trimetil-fenilo, pentilo, propilo, 3-fluoro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 4-fluoro-bencilo, 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo, ciclohexilo, isobutilo o 2,5-dimetoxi-fenilo.

6. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, en los que R^3 significa fenilo o tienilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, CN, NO_2 , SH, S-alquilo de C_{1-6} , OH, O-alquilo de C_{1-6} , CO_2H , CO_2 -alquilo de C_{1-6} , CF_3 , alquilo de C_{1-6} ; un radical fenilo unido a través de una cadena de alquilo de C_{1-3} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, CN, NO_2 , SH, S-alquilo de C_{1-6} , OH, O-alquilo de C_{1-6} , CO_2H , CO_2 -alquilo de C_{1-6} , CF_3 , alquilo de C_{1-6} .

7. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con la reivindicación 6, en los que R^3 significa fenilo, sin sustituir o sustituido una vez con Cl o F; fenetilo o tienilo.

8. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, en los que R^4 y R^5 significan H o CH_3 , no significando R^4 y R^5 simultáneamente H.

9. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, en los que R^4 y R^5 significan en común $(CH_2)_{3-6}$.

10. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 3, en los que R^6 significa H; alquilo de C_{1-8} , saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, -CN, SH, SCH_3 , OCH_3 , OH, =O, $CO_2C_2H_5$ o CO_2CH_3 ; arilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH_2 , NO_2 , SH, SCH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , metilo, etilo, propilo, butilo o *terc.*-butilo; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C_{1-4} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH_2 , NO_2 , SH, SCH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , metilo, etilo, propilo, butilo o *terc.*-butilo, pudiendo la cadena de alquilo ser ramificada o sin ramificar y estar sin sustituir o sustituida una vez o múltiples veces con $CO_2C_2H_5$ o CO_2CH_3 .

11. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con la reivindicación 10, en los que R^6 significa indoliletilo, fenetilo, 3-fenil-propilo, bencilo, fenilo, 4-fenil-butilo, 1-(1H-indol-3-il)propan-2-ilo, 4éster metílico de ácido 2-(3-indolil)-propiónico, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F u OCH_3 .
- 5 12. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con la reivindicación 10, en los que R^6 significa H.
13. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 3, en los que R^7 significa $C(O)R^{13}$.
- 10 14. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 3, en los que R^8 significa H; un radical fenilo unido a través de un grupo alquilo de C_{1-4} , sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH_2 , NO_2 , SH, SCH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , metilo, etilo, propilo, butilo o *terc.*-butilo.
- 15 15. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con la reivindicación 14, en los que R^8 significa bencilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F.
16. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 3, en los que R^9 significa alquilo de C_{1-8} , ramificado o sin ramificar.
- 20 17. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 3, en los que R^{10} y R^{11} significan independientemente uno de otro H; fenilo, naftilo o un radical fenilo o indolilo unido a través de una cadena de alquilo de C_{1-4} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH_2 , NO_2 , SH, SCH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , metilo, etilo, propilo, butilo o *terc.*-butilo.
- 25 18. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con la reivindicación 17, en los que R^{10} y R^{11} significan independientemente uno de otro H; naftilo, fenilo o bencilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con CF_3 , F, NO_2 o Br; o ciclohexilo, no significando R^{10} y R^{11} simultáneamente H.
- 30 19. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 3, en los que R^{12} significa naftilo, fenilo o bencilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH_2 , NO_2 , SH, SCH_3 , OH, OCH_3 , CF_3 , metilo, etilo, propilo, butilo o *terc.*-butilo.
- 35 20. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 3, en los que R^{13} significa H; alquilo de C_{1-8} , saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, -CN, NH-alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} , N(alquilo de C_{1-6})₂, SH, S-alquilo de C_{1-6} , S-bencilo, O-alquilo de C_{1-6} , OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo de C_{1-6} , CO_2H , CO_2 -alquilo de C_{1-6} , fenilo o bencilo; cicloalquilo de C_{3-10} , sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, -CN, NH-alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} , N(alquilo de C_{1-6})₂, SH, S-alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} , S-bencilo, O-alquilo de C_{1-6} , OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo de C_{1-6} , CO_2H , CO_2 -alquilo de C_{1-6} , fenilo o bencilo; arilo o heteroarilo, en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH_2 , NH-alquilo de C_{1-6} , N(alquilo de C_{1-6})₂, NO_2 , SH, piridilo, S-alquilo de C_{1-6} , S-fenilo, OH, $(CH_2)_{0-3}O$ -alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-3} -cicloalquilo de C_{3-6} , O-alquilo de C_{1-6} -OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, C(=O)alquilo de C_{1-6} , CO_2H , CO_2 -alquilo de C_{1-6} , CF_3 , alquilo de C_{1-6} , dihidro-benzofurano, SO_2 -fenilo o SO_2 -alquilo de C_{1-6} ; o un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C_{1-4} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces con F, Cl, Br, CN, NH_2 , NH-alquilo de C_{1-6} , N(alquilo de C_{1-6})₂, NO_2 , SH, piridilo, S-alquilo de C_{1-6} , S-fenilo, OH, O-alquilo de C_{1-6} , O-alquilo de C_{1-6} -OH, O-fenilo, fenilo, bencilo, C(=O)alquilo de C_{1-6} , CO_2H , CO_2 -alquilo de C_{1-6} , CF_3 , alquilo de C_{1-6} , SO_2 -fenilo o SO_2 -alquilo de C_{1-6} , pudiendo la cadena de alquilo ser ramificada o sin ramificar y estar sin sustituir o sustituida una vez o múltiples veces con F, Cl, -CN, SH, S-alquilo de C_{1-6} , S-bencilo, O-alquilo de C_{1-6} , OH, O-alquilo de C_{1-6} -OH, O-bencilo, CO_2 -alquilo de C_{1-6} , fenilo o bencilo.
- 40 45 50 21. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con la reivindicación 20, en los que R^{13} significa metilo, etilo, fenilo, bencilo, 3-pentilo, n-propilo, benzotienilo, 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentilo, 4-propil-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-cloro-fenilo, 5-cloro-4-metoxi-tiofen-3-ilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 2-tienilo, 3,5-dicloro-fenilo, 2,4,5-trifluoro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-metil-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2,2-dimetil-propilo, 2-*terc.*-butil-5-metil-pirazol-3-ilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-bencilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metilsulfanil-3-piridilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-etilsulfanil-3-piridilo, 2-metil-5-fenil-furan-3-ilo, 1-fenoxi-etilo, *terc.*-butil-fenilo, 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-3-piridilo, 2-p-toliloxi-3-piridilo, 3-cloro-4-(sulfonil-2-propil)-tiofen-2-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-bromo-3-piridilo, naftilo, 2-metil-5-(4-cloro-fenil)-furan-3-ilo, 4-(4-cloro-fenilsulfonil)-3-metil-tiofen-2-ilo, 1-fenil-propilo, adamantilo, 2-fenil-tiazol-4-ilo, 4-metil-2-fenil-tiazol-5-ilo, 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-ilo, 3-metil-fenilo, 3-cloro-4-metilsulfonil-tiofen-2-ilo, benciloximetilo, metil-tienilo, 4-bromo-2-etil-5-metil-pirazol-3-ilo, 2,5-dimetil-furilo, 5-piridin-2-il-tiofeno, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, ciclohexilo, 3-nitro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-trifluorometil-5-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenoxi-metilo, 2-bromo-fenilo, ciclopentilo, benzotiadiazolilo, difenilmetilo, 2-metil-fenilo, 3-metoxi-bencilo, 2,4,6-tricloro-fenilo, 2-butilo, 2-cloro-fenilo, 3,5-dinitro-fenilo, 4-ciano-fenilo, 2,4-dicloro-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-3-piridilo, 4-nitro-fenilo, 2,3,4,5,6-pentafluoro-fenilo o 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilo, 5-cloro-4-metil-tiofen-3-ilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-metil-fenilo, 3-bromo-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 4-ciano-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo,
- 55 60 65

2,4-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 2,6-dimetoxi-fenilo, 2,3,6-trifluoro-fenilo, 2-(4-cloro-fenoxi)-3-piridilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4-metil-tiazol-5-ilo, 3-metil-oxadiazolilo, 3-fenil-oxadiazolilo, 3-ciclopropilmetil-oxadiazolilo, 3-metoximetil-oxadiazolilo o 2,4-dimetoxi-fenilo.

- 5 22. Derivados sustituidos de ciclohexilmetilo de acuerdo con la reivindicación 1 escogidos entre el conjunto que se compone de
- (16) oxima de 4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexanona
 (17) 4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilamina
 (18) oxima de 4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanona
 10 (19) 4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilamina
 (20) oxima de 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanona
 (21) 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilamina
 (22) oxima de 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanona
 (23) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilamina
 15 (24) oxima de 4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexanona
 (25) 4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilamina
 (26) oxima de 4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexanona
 (27) 4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexilamina
 (29) oxima de 4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexano-carbaldehído
 20 (30) [(4-aminometil-ciclohexil)-fenil-metil]-dimetilamina
 (32) oxima de 4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexano-carbaldehído
 (33) [(4-aminometil-ciclohexil)-(4-fluoro-fenil)-metil]-dimetilamina
 (35) oxima de 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexano-carbaldehído
 (36) [(4-aminometil-ciclohexil)-(3-fluoro-fenil)-metil]-dimetilamina
 25 (38) oxima de 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexano-carbaldehído
 (39) [(4-aminometil-ciclohexil)-(4-cloro-fenil)-metil]-dimetilamina
 (41) oxima de 4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexano-carbaldehído
 (42) [(4-aminometil-ciclohexil)-tiofen-2-il-metil]-dimetilamina
 (44) oxima de 4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexano-carbaldehído
 30 (45) [1-(4-aminometil-ciclohexil)-3-fenil-propil]-dimetilamina
 (47) oxima de [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetaldehído
 (48) 2-[4-dimetilamino-fenil-metil]-ciclohexil-etilamina
 (50) oxima de {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acetaldehído
 (51) 2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etilamina
 35 (53) oxima de {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acetaldehído
 (54) 2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etilamina
 (56) oxima de {4-[dimetilamino-(4-cloro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acetaldehído
 (66) 2-{4-[dimetilamino-(4-cloro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etilamina
 (68) oxima de 2-4-((dimetilamino)(tiofen-2-il)metil)ciclohexil}-acetaldehído
 40 (69) 2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etilamina
 (71) oxima de [4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-acetaldehído
 (72) {1-[4-(2-amino-etil)-ciclohexil]-3-fenil-propil}-dimetilamina
 (111) 4-[dimetilamino-fenil-metil]-ciclohexanol
 (112) 4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol
 45 (113) 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol
 (114) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanol
 (115) 4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexanol
 (116) 4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexanol
 (117) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-metanol
 50 (118) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metanol
 (119) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-metanol
 (120) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-metanol
 (121) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-metanol
 (122) [4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-metanol
 55 (123) éster etílico de ácido [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexiliden]-acético
 (124) éster etílico de ácido [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acético
 (125) 2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etanol
 (126) éster etílico de ácido {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiliden}-acético
 (127) éster etílico de ácido {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acético
 60 (128) 2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etanol
 (129) éster etílico de ácido {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexiliden}-acético
 (130) éster etílico de ácido {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acético
 (131) 2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etanol
 (132) éster etílico de ácido 3-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acrílico
 65 (133) éster etílico de ácido 3-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-propiónico
 (134) 3-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-propan-1-ol

- (135) éster etílico de ácido 3-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acrílico
(136) éster etílico de ácido 3-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-propiónico
(137) 3-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-propan-1-ol
5 (138) éster etílico de ácido 3-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-acrílico
(139) éster etílico de ácido 3-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-propiónico
(140) 3-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-propan-1-ol
(141) éster etílico de ácido 3-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-acrílico
(142) éster etílico de ácido 3-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-propiónico
(143) 3-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-propan-1-ol
10 (73) 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-(naftalen-1-il)urea
(74) hidrocloreuro de 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea
(75) hidrocloreuro de 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-(3(trifluorometil)fenil)urea
(76) hidrocloreuro de 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-(2-nitrofenil)urea
(77) hidrocloreuro de 1-(3-bromo-fenil)-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea
15 (78) hidrocloreuro de 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-fenil-urea
(79) 1-bencil-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea
(80) 1-ciclohexil-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea
(81) 1-(4-bromo-fenil)-3-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)urea
(82) 1-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-3-(4-metoxi-fenil)urea
20 (83) hidrocloreuro de N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanamina
(84) hidrocloreuro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-fenil-ciclohexanamina
(85) dihidrocloreuro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-(3-fenil-propil)ciclohexanamina
(86) hidrocloreuro de N-bencil-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanamina
(87) hidrocloreuro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-(4-fenil-butil)ciclohexanamina
25 (88) hidrocloreuro de N-(1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanamina
(89) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-4-metoxi-bencenamina
(90) dihidrocloreuro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-(4-metoxi-bencil)ciclohexanamina
(91) hidrocloreuro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-N-(4-fluoro-bencil)ciclohexanamina
(92) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-bencenamina
30 (93) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-2-etil-butanamida
(94) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-benzamida
(95) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(3-fenil-propil)-acetamida
(96) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-fenil-acetamida
(97) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-fenil-butil)-propionamida
35 (98) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-fenil-butil)-acetamida
(99) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida
(100) hidrocloreuro de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-acetamida
(101) hidrocloreuro de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-2-etil-butanamida
(102) hidrocloreuro de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-butiramida
40 (103) hidrocloreuro de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-4-fluoro-benzamida
(104) hidrocloreuro de N-bencil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-benzamida
(105) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-2-etil-N-fenil-butanamida
(106) hidrocloreuro de 4-cloro-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-bencenosulfonamida
(107) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-4-metoxi-bencenosulfonamida
45 (108) hidrocloreuro de 4-terc.-butil-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-bencenosulfonamida
(109) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-2-nitro-bencenosulfonamida
(110) hidrocloreuro de N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-bencenosulfonamida
(144) hidrocloreuro de 4-(benciloxi)ciclohexil)-N,N-dimetil(fenil)metanamina
(145) hidrocloreuro de 4-(4-fluoro-benciloxi)ciclohexil)-N,N-dimetil(fenil)metanamina
50 (146) hidrocloreuro de trans-N,N-dimetil(4-fenil-ciclohexil)(fenil)metanamina
(147) hidrocloreuro de 1-bencil-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanol
(148) hidrocloreuro de 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-1-(4-fluoro-bencil)ciclohexanol
(149) 1-(2,5-dimetoxi-fenil)-4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexanol
(150) 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)ciclohexanol
55 (151) 4-(dimetilamino-fenil-metil)-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-ciclohexanol
(152) 1-bencil-4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol
(153) 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-1-fenil-ciclohexanol
(154) 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-1-pentil-ciclohexanol
(155) 1-(3,5-dicloro-fenil)-4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexanol
60 (156) 4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-1-(3-metoxi-bencil)-ciclohexanol
(157) 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]ciclohexanol
(158) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-fenil-ciclohexanol
(159) 1-bencil-4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanol
(160) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)ciclohexanol
65 (161) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-o-tolil-ciclohexanol
(162) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(4-fluoro-fenil)-ciclohexanol

- (163) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-fenetil-ciclohexanol
(164) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanol
(165) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-p-tolil-ciclohexanol
5 (166) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclohexanol
(167) 1-butil-4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexanol
(168) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-hexil-ciclohexanol
(169) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-pentil-ciclohexanol (diastereoisómero más polar)
(170) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-pentil-ciclohexanol (diastereoisómero menos polar)
10 (171) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(3-fluoro-fenil)-ciclohexanol
(172) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(4-fluoro-bencil)-ciclohexanol
(173) 4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-1-(3-metoxi-bencil)-ciclohexanol
(174) 2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)-ciclohexil-amino)-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo (diastereoisómero más polar)
15 (175) 2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)-ciclohexil-amino)-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo (diastereoisómero menos polar)
(176) N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-metoxi-bencil)-acetamida
(177) N-(1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-N-(4-(dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-acetamida (diastereoisómero más polar)
20 (178) N-(1-(1H-indol-3-il)propan-2-il)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-acetamida (diastereoisómero menos polar)
(179) N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-(4-fluoro-bencil)-acetamida
(180) N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-N-fenil-butiramida
(181) N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-butiramida
(182) N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-N-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)-acetamida
25 (183) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
(184) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
(185) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-4-propil-benzamida
(186) 3-ciano-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-benzamida
(187) 3-cloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
30 (188) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
(189) 3,4-dicloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
(190) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
(191) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
(192) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida
35 (193) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico
(194) 3,5-dicloro-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-benzamida
(195) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
(196) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2,4,5-trifluoro-benzamida
(197) 3-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
40 (198) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-4-metil-benzamida
(199) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-3-metoxi-benzamida
(200) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-3,3-dimetil-butiramida
(201) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-terc.-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
(202) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2,4-dimetoxi-benzamida
45 (203) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3-trifluorometil-benzamida
(204) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-3,5-difluoro-benzamida
(205) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
(206) 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida
(207) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-metoxi-benzamida
50 (208) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-metilsulfanil-nicotinamida
(209) 3,4-dicloro-N-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-benzamida
(210) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero más polar)
(211) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
55 (212) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-3,4,5-trimetoxi-benzamida
(213) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-etilsulfanil-nicotinamida
(214) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
(215) N-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-2-fenoxi-propionamida (diastereoisómero menos polar)
(216) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2,4-dimetoxi-benzamida
60 (217) 4-terc.-butil-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
(218) 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-nicotinamida
(219) 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-acetamida
(220) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-2-p-toliloxi-nicotinamida
(221) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)-tiofeno-2-carboxílico
65 (222) N-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-2-fenoxi-propionamida (diastereoisómero más polar)

- (223) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-terc.-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
(224) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
(225) 5-bromo-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-nicotinamida
(226) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido naftil-1-carboxílico
5 (227) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero menos polar)
(228) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3,3-dimetil-butiramida (diastereoisómero más polar)
(229) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-furano-3-carboxílico
(230) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-fenoxi-propionamida
10 (231) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico
(232) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-furano-3-carboxílico
(233) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico
(234) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-fenil-butiramida (diastereoisómero menos polar)
15 (235) 5-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-nicotinamida
(236) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido adamantano-1-carboxílico
(237) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
(238) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico
(239) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-carboxílico
20 (240) N-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-2-fenil-acetamida
(241) 3-cloro-N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-benzamida
(242) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-4-metil-benzamida
(243) 3,5-dicloro-N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-benzamida
25 (244) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2,3,6-trifluoro-benzamida
(245) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (diastereoisómero menos polar)
(246) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3,3-dimetil-butiramida (diastereoisómero menos polar)
(247) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-terc.-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
(248) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-3-metil-benzamida
30 (249) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico (diastereoisómero más polar)
(250) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-fenil-butiramida (diastereoisómero más polar)
(251) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-butiramida
(252) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 3-cloro-4-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico
(253) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-(4-cloro-bencenosulfonil)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico
35 (254) 2-benciloxi-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida
(255) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2-tiofen-2-il-acetamida
(256) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 4-metil-2-fenil-tiazol-5-carboxílico
(257) 2-(4-cloro-fenoxi)-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-nicotinamida
40 (258) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-4-fluoro-benzamida
(259) 5-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-nicotinamida
(260) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-bromo-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
(261) 3-ciano-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
(262) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-4-fluoro-benzamida
45 (263) 3-bromo-N-[4-(dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-benzamida
(264) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
(265) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 2,5-dimetil-furano-3-carboxílico
(266) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
(267) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-carboxílico
50 (268) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 4-bromo-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
(269) 3-cloro-N-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-4-fluoro-benzamida
(270) 3,4-dicloro-N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-benzamida
(271) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2,4,5-trifluoro-benzamida
(272) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido ciclohexanocarboxílico
55 (273) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2-fenil-butiramida
(274) 2-(4-cloro-fenil)-N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}acetamida
(275) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-3-nitro-benzamida
(276) N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-2,5-difluoro-benzamida
(277) 3-bromo-N-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-benzamida
60 (278) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-2,6-difluoro-benzamida
(279) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2,5-dimetil-furano-3-carboxílico
(280) 3-cloro-N-[4-(dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-4-fluoro-benzamida
(281) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-5-fluoro-2-trifluorometil-benzamida
(282) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
65 (283) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

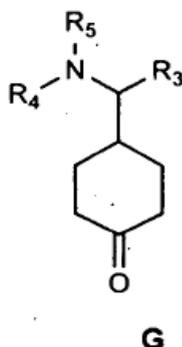
- (284) 2-(4-cloro-fenoxi)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-acetamida
(285) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-furano-3-carboxílico
(286) 2-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-benzamida
(287) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-2,6-dimetoxi-benzamida
5 (288) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido ciclopentanocarboxílico
(289) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-carboxílico
(290) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-5-carboxílico
(291) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-tiofen-2-il-acetamida
(292) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
10 (293) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
(294) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3,4-difluoro-benzamida (diastereoisómero menos polar)
(295) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-3,3-dimetil-butiramida
(296) 2-bromo-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
(297) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2,2-difenil-acetamida
15 (298) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3,3-dimetil-butiramida
(299) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-metilsulfanil-nicotinamida
(300) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2,6-dimetoxi-benzamida
(301) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-3,3-dimetil-butiramida
(302) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
20 (303) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
(304) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenoxi-propionamida
(305) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-metoxi-benzamida
(306) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenil-acetamida
(307) 3-bromo-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
25 (308) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida
(309) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-3,3-dimetil-butiramida
(310) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-etilsulfanil-nicotinamida
(311) 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
(312) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2,2-difenil-acetamida
30 (313) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2,6-difluoro-benzamida
(314) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
(315) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-metilsulfanil-nicotinamida
(316) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-tiofen-2-il-acetamida
(317) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-metil-benzamida (diastereoisómero menos polar)
35 (318) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
(319) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero más polar)
(320) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida
(321) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenil-butiramida
(322) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-3,3-dimetil-butiramida
40 (323) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenoxi-propionamida
(324) 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-acetamida
(325) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-metil-benzamida (diastereoisómero más polar)
(326) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero menos polar)
(327) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-
45 ciclopentanocarboxílico
(328) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico
(329) 3,5-dicloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
(330) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
(331) 3-cloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
50 (332) N-[4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil]-2-fenoxi-propionamida (diastereoisómero más polar)
(333) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero más polar)
(334) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (diastereoisómero más polar)
(335) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
55 (336) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
(diastereoisómero menos polar)
(337) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-p-toliloxi-nicotinamida
(338) 2,4,6-tricloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
(339) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
60 (340) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (diastereoisómero menos polar)
(341) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenoxi-propionamida (diastereoisómero menos polar)
(342) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-metil-butiramida (diastereoisómero más polar)
65 (343) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-tiofen-2-il-acetamida
(344) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

- (345) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
- (346) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenoxi-propionamida
- (347) 3-ciano-N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]benzamida
- 5 (348) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenil-acetamida (diastereoisómero menos polar)
- (349) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida
- (350) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida
- (351) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-etilsulfanil-nicotinamida
- (352) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-p-toliloxi-nicotinamida (diastereoisómero más polar)
- (353) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
- 10 (354) 2-cloro-N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-benzamida
- (355) 2-cloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida
- (356) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-4-propil-benzamida
- (357) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3,4-difluoro-benzamida (diastereoisómero más polar)
- (358) 3-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
- 15 (359) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-tiofen-2-il-acetamida
- (360) 2-(4-cloro-fenoxi)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida (diastereoisómero menos polar)
- (361) 2,4-dicloro-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-benzamida
- (362) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3-metil-benzamida
- 20 (363) 2-bromo-N-[4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil]-benzamida
- (364) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-3-trifluorometil-benzamida
- (365) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
- (366) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 2-terc.-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- (367) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)-tiofen-2-carboxílico
- 25 (368) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-metoxi-benzamida
- (369) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-3-trifluorometil-benzamida
- (370) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
- 30 (371) 3,5-dicloro-N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-benzamida
- (372) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido benzo[b]tiofen-3-carboxílico (diastereoisómero más polar)
- (373) {4-(dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexilmetil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico
- (374) 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida
- 35 (375) [4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 4-bromo-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- (376) {4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofen-3-carboxílico
- (378) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-metil-butiramida (diastereoisómero menos polar)
- (379) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
- 40 (380) [4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)ciclohexilmetil]-amida de ácido benzo[b]tiofen-3-carboxílico
- (381) N-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-metilsulfanil-nicotinamida
- (382) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-p-toliloxi-nicotinamida
- (383) 2-(4-cloro-fenoxi)-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida (diastereoisómero más polar)
- (384) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-metil-benzamida
- 45 (385) {4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
- (386) 5-bromo-N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-nicotinamida
- (387) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-2-metil-butiramida
- (388) N-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexilmetil}-2-etilsulfanil-nicotinamida
- (389) N-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexilmetil]-2-p-toliloxi-nicotinamida (diastereoisómero menos polar)
- 50 (390) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 4-bromo-2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
- (391) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-2-fenoxi-propionamida
- (392) N-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexilmetil]-3,5-dinitro-benzamida
- (393) N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-3-metoxi-benzamida
- (394) 2-bromo-N-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexilmetil}-benzamida
- 55 (395) 2-bromo-N-{2-[4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil]-etil}-benzamida
- (396) 2-bromo-N-{2-[4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-etil}-benzamida
- (397) 3-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida (diastereoisómero más polar)
- (398) 3-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida (diastereoisómero menos polar)
- (399) 3-cloro-N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
- 60 (400) 3-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida (diastereoisómero menos polar)
- (401) 3-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida (diastereoisómero más polar)
- (402) 2-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
- (403) 2-cloro-N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
- 65 (404) 2-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
- (405) 4-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida

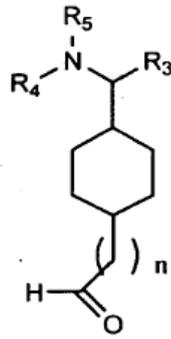
- (406) 4-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
(407) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-4-fluoro-benzamida
(408) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-4-fluoro-benzamida
5 (409) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-4-fluoro-benzamida
(410) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-fluoro-benzamida
(411) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-fluoro-benzamida
(412) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-3-metil-benzamida
(413) 2,6-dicloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
(414) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-metoxi-benzamida
10 (415) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-benzamida
(416) 3,4-dicloro-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
(417) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-metil-benzamida (diastereoisómero más polar)
(418) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-metil-benzamida (diastereoisómero menos polar)
(419) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2-metil-benzamida
15 (420) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-metil-benzamida
(421) 4-ciano-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
(422) 3-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida (diastereoisómero más polar)
(423) 3-cloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida (diastereoisómero menos polar)
20 (424) 3-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
(425) 2-cloro-N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
(426) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-4-fluoro-benzamida
(427) N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-fluoro-benzamida
(428) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-2-fluoro-benzamida
25 (429) N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-3-metil-benzamida
(430) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-3-metil-benzamida
(431) 2,6-dicloro-N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
(432) N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-metoxi-benzamida
(433) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-3,5-difluoro-benzamida
30 (434) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-3,5-difluoro-benzamida
(435) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-3,5-difluoro-benzamida
(436) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2,4-difluoro-benzamida
(437) 2,4-dicloro-N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-5-fluoro-benzamida
(438) 2,4-dicloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-5-fluoro-benzamida (diastereoisómero más polar)
35 (439) 2,4-dicloro-N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-5-fluoro-benzamida (diastereoisómero menos polar)
(440) 2,4-dicloro-N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-5-fluoro-benzamida
(441) 2-cloro-N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-nicotinamida
40 (442) (2-[4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-etil)-amida de ácido naftaleno-2-carboxílico
(443) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-4-propil-benzamida
(444) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-3,4-difluoro-benzamida
(445) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-3,4-difluoro-benzamida
(446) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-3,4-difluoro-benzamida
45 (447) N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-3-metoxi-benzamida
(448) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2,2-difenil-acetamida
(449) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopentanocarboxílico
(450) 2-benciloxi-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-acetamida
(451) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-fenil-acetamida
50 (452) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido tiofeno-2-carboxílico
(453) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida
(454) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida
(455) N-(2-{4-[(4-cloro-fenil)-dimetilamino-metil]-ciclohexil}-etil)-2-fenil-butiramida
(456) N-{2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-2-fenil-butiramida
55 (457) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico
(458) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-4-nitro-benzamida
(459) 3-bromo-N-(2-{4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-benzamida
(460) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2,3,4,5,6-pentafluoro-benzamida
(461) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2,6-difluoro-benzamida
60 (462) N-(2-{4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-etil)-2,6-difluoro-benzamida
(463) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
(464) (2-[4-[dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil]-etil)-amida de ácido 2-fenil-tiazol-4-carboxílico
(465) {2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico
(466) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2-metilsulfanil-nicotinamida
65 (467) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 2-metil-5-fenil-furano-3-carboxílico

- (468) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-carboxílico
- (469) {2-[4-(dimetilamino-tiofen-2-il-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico
- 5 (470) 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-nicotinamida (diastereoisómero más polar)
- (471) 2-(4-cloro-fenilsulfanil)-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-nicotinamida (diastereoisómero menos polar)
- (472) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido benzo[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
- 10 (473) 5-bromo-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-nicotinamida
- (474) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
- (475) {2-[4-(dimetilamino-(4-fluoro-fenil)-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
- (476) {2-[4-(1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
- 15 (477) 3-ciano-N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-benzamida
- (478) N-{2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-2,4-dimetoxi-benzamida
- (479) 2-cloro-N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-benzamida
- (480) N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-4-fluoro-benzamida
- (481) N-(2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)etil)-4-fluoro-benzamida
- 20 (482) N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-2-fluoro-benzamida
- (483) N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-3-metil-benzamida
- (484) N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-2-metoxi-benzamida
- (485) N-(2-(4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)etil)-3,5-dimetoxi-benzamida
- (486) N-((4-((dimetilamino)(3-fluoro-fenil)metil)ciclohexil)metil)-2,6-dimetoxi-benzamida
- 25 (487) N-((4-((dimetilamino)(fenil)metil)ciclohexil)metil)-2,4-difluoro-benzamida
- (488) N-((4-((dimetilamino)(tiofen-2-il)metil)ciclohexil)metil)-3-metoxi-benzamida
- (489) N-((4-((dimetilamino)(tiofen-2-il)metil)ciclohexil)metil)-3,4,5-trimetoxi-benzamida
- (490) 4-((dimetilamino)(fenil)metil)-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)ciclohexanol
- (491) N-ciclohexil-2-(4-(2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)etil)ciclohexil)-acetamida
- 30 (492) N-(3-metoxi-fenil)-2-(4-(2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)etil)ciclohexil)-acetamida
- (493) N-(4-metoxi-fenil)-2-(4-(piperidin-1-il(p-tolil)metil)ciclohexiliden)-acetamida
- (494) N-fenil-2-(4-(piperidin-1-il(p-tolil)metil)ciclohexiliden)-acetamida
- (495) 2-(4-(2-fenil-1-(pirrolidin-1-il)etil)ciclohexiliden)-N(piridin-2-il-metil)-acetamida
- (496) N-bencil-N-metil-2-(4-(piperidin-1-il(p-tolil)metil)ciclohexiliden)-acetamida
- 35 (497) [4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-amida de ácido 3-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico
- (498) {2-[4-(dimetilamino-fenil-metil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico
- (499) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico
- (500) {4-[dimetilamino-(3-fluoro-fenil)-metil]-ciclohexil}-amida de ácido 3-ciclopropilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico
- 40 (501) {2-[4-[1-dimetilamino-3-fenil-propil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 3-metoximetil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico

23. Procedimiento para la preparación de un derivado de ciclohexilmetilo conforme al invento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 significa $(CH_2)_nC(O)H$, haciéndose reaccionar unas cetonas de la fórmula general **G**

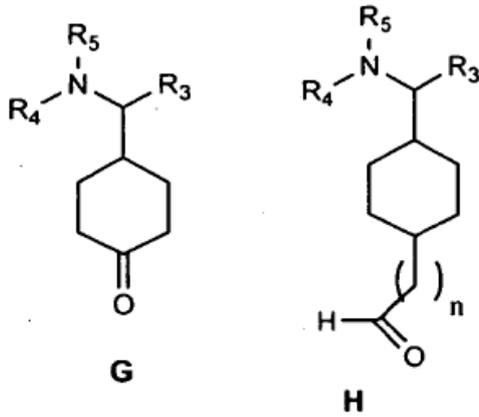


- 45 con cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio y con una base fuerte, por ejemplo *terc.*-butilato de potasio, a una temperatura situada entre -20 °C y +30 °C para dar los correspondientes aldehídos **H**, repitiéndose la etapa de reacción eventualmente para la síntesis de aldehídos con $n > 0$.



H

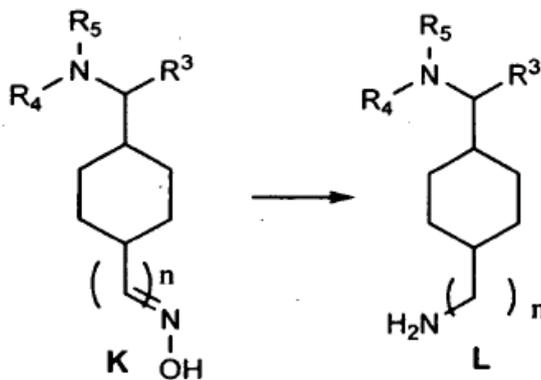
24. Procedimiento para la preparación de un derivado de ciclohexilmetilo conforme al invento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 significa $(CH_2)_mCHN-OH$, $=N-OH$, $(CH_2)_nNH_2$, obteniéndose la cetona **G** o
5 respectivamente los aldehídos **H**



G

H

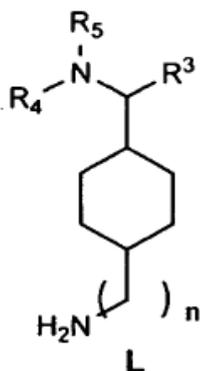
por reacción con hidrocloreuro de hidroxilamina en el seno de un disolvente orgánico, por ejemplo etanol, mediando
10 adición de una base, por ejemplo de un intercambiador de iones de carácter básico Amberlyst para dar las oximas de la fórmula general **K**, y obteniéndose las aminas de la fórmula general **L** por reacción con un agente de reducción, por ejemplo $LiAlH_4$.



K

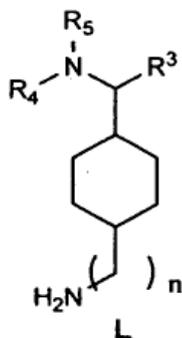
L

25. Procedimiento para la preparación de un derivado de ciclohexilmetilo conforme al invento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 significa $(CH_2)_nNHC(O)R^{13}$ o $(CH_2)_nNHSO_2R^{12}$, siendo unidas unas aminas de la
15 fórmula general **L**



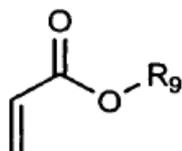
con unos ácidos carboxílicos o sulfónicos mediante adición de unos reactivos de acoplamiento o mediante activación del componente ácido, en particular mediante la preparación de un cloruro de ácido.

- 5 26. Procedimiento para la preparación de un derivado de ciclohexilmetilo conforme al invento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R¹** significa (CH₂)_nNHC(O)R¹⁰R¹¹ o respectivamente (CH₂)_nNHC(S)NR¹⁰R¹¹, haciéndose reaccionar unas aminas de la fórmula general **L**



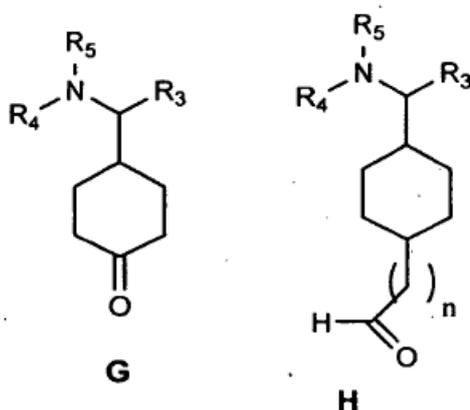
- 10 con unos adecuados isocianatos de la fórmula general **R¹⁰-N=C=O** o respectivamente isotiocianatos de la fórmula general **R¹⁰-N=C=S**, eventualmente en presencia de por lo menos una base, para dar un compuesto de la fórmula general I, en la que **R¹** significa (CH₂)_nNHC(O)NR¹⁰R¹¹ o (CH₂)_nNHC(S)NR¹⁰R¹¹ y **R¹¹** significa H, y haciéndose reaccionar este compuesto eventualmente en presencia de por lo menos una base con un compuesto de la fórmula general **LG-R¹¹**, en la que **LG** representa un grupo lábil y **R¹¹** tiene el significado precedentemente mencionado con la excepción de hidrógeno, para dar un compuesto de la fórmula general I, en la que **R¹** significa
 15 (CH₂)_nNHC(O)NR¹⁰R¹¹ o (CH₂)_nNHC(S)NR¹⁰R¹¹, no significando **R¹¹** H.

27. Procedimiento para la preparación de un derivado de ciclohexilmetilo conforme al invento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R¹** significa un radical C(O)OR⁹ unido a través de un grupo alquilo de C₁₋₃, que puede ser saturado o insaturado;



- 20 o **R¹** y **R²** representan en común

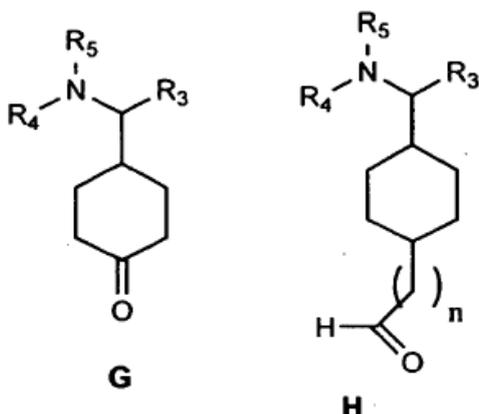
haciéndose reaccionar un éster de ácido fosfonoacético, de manera preferida el éster trimetílico de ácido fosfonoacético o el éster trietílico de ácido fosfonoacético, primeramente con una base fuerte, de manera preferida con *terc.*-butilato de potasio, hidruo de sodio o butil-litio, y luego con una cetona de la fórmula general **G** o con un
 25 aldehído **H**



5 e hidrolizándose eventualmente los ésteres con una adecuada solución acuosa de carácter básico, de manera preferida con una solución de hidróxido de potasio o hidróxido de litio, a la TA o a una temperatura ligeramente elevada, para dar los correspondientes ácidos carboxílicos, o reduciéndose el enlace doble, de manera preferida mediante una hidrogenación catalítica heterogénea, en presencia de catalizadores de paladio o platino, o mediante una hidrogenación catalizada homogéneamente con catalizadores de rodio, en cada caso a unas temperaturas comprendidas entre la TA y 60 °C y bajo unas presiones de hidrógeno comprendidas entre 1 bar y 6 bares, de manera especialmente preferida a la TA bajo una presión de hidrógeno comprendida entre 2 y 3 bares, en presencia de paladio sobre carbón. A continuación se procede ulteriormente tal como se ha descrito más arriba con la hidrólisis de los ésteres. Los ésteres se pueden reducir con un agente de reducción, por ejemplo, LiAlH₄, para dar los correspondientes alcoholes.

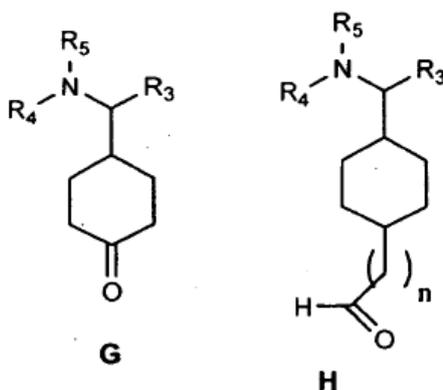
15 28. Procedimiento para la preparación de un derivado de ciclohexilmetilo conforme al invento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R**¹ significa (CH₂)_nC(O)NR¹⁰R¹¹, haciéndose reaccionar unos ácidos carboxílicos de acuerdo con la reivindicación 27 en presencia de un agente deshidratante o, después de haberlos transformado en un cloruro de ácido o en un éster activado, con una amina primaria o secundaria.

20 29. Procedimiento para la preparación de un derivado de ciclohexilmetilo conforme al invento, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R**¹ significa (CH₂)_nOR⁸, haciéndose reaccionar la cetona **G** o respectivamente los aldehídos **H**



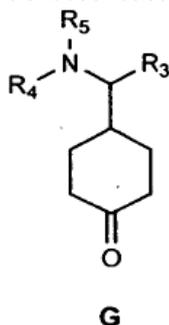
25 por conversión química con un agente de reducción, por ejemplo, borohidruro de sodio, para dar los compuestos conformes al invento, en los que **R**¹ significa (CH₂)_nOH,
o
reduciéndose los ésteres de acuerdo con la reivindicación 27 con un agente de reducción, por ejemplo, con LiAlH₄, para dar los correspondientes alcoholes,
y haciéndose reaccionar estos alcoholes mediando adición de una base, por ejemplo, NaH, con un compuesto de la fórmula general R⁸Hal, representando **Hal** de manera preferida Cl, para dar unos compuestos, en los que **R**¹
30 significa (CH₂)_nOR⁸, no significando **R**⁸ en este caso H.

30. Procedimiento para la preparación de un derivado de ciclohexilmetilo conforme al invento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R**¹ significa (CH₂)_nNHR⁶, disolviéndose la cetona **G** o respectivamente los aldehídos **H**



en unos disolventes apróticos polares, por ejemplo, THF, y haciéndose reaccionar con las correspondientes aminas de la fórmula general NH_2R^6 mediando adición de un agente de reducción adecuado, por ejemplo borohidruro de sodio.

- 5
31. Procedimiento para la preparación de un derivado de ciclohexilmetilo conforme al invento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 significa OH y R^1 significa alquilo de C_{1-8} , en cada caso ramificados o sin ramificar, saturados o insaturados, sin sustituir o sustituidos una vez o múltiples veces; arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; cicloalquilo de C_{3-10} , saturado o insaturado, sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces; un radical arilo o heteroarilo unido a través de una cadena de alquilo de C_{1-4} , en cada caso sin sustituir o sustituido una vez o múltiples veces, haciéndose reaccionar unas cetonas de la fórmula general **G**



- 15
con unos compuestos orgánicos metálicos de la fórmula general $\text{R}^{1a}\text{MgHal}$ con **Hal** = Cl o Br o respectivamente R^{1a}Li mediando enfriamiento a -30 hasta $+10$ °C, en el seno de un disolvente orgánico, por ejemplo, dietil-éter o THF,

- o
mezclándose un yoduro de arilo en el seno de un disolvente orgánico, por ejemplo THF, a una temperatura comprendida entre -30 °C y 0 °C, con una solución de cloruro de isopropil-magnesio, y después de un período de tiempo de agitación de por lo menos 10 min, haciéndose reaccionar con la cetona de la fórmula general **G** para dar los compuestos de la fórmula general I, en la que R^2 significa OH y R^1 significa arilo.

- 20
32. Medicamento que contiene por lo menos un derivado sustituido de ciclohexilmetilo de acuerdo con la reivindicación 1 eventualmente en forma del racemato; de los enantiómeros, de los diastereoisómeros, de mezclas de los enantiómeros o diastereoisómeros, o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de las bases y/o de las sales de ácidos fisiológicamente compatibles, así como que contiene eventualmente unas adecuadas sustancias aditivas y/o coadyuvantes y/o eventualmente otras sustancias activas adicionales.

- 25
33. Utilización de un derivado sustituido de ciclohexilmetilo de acuerdo con la reivindicación 1 eventualmente en forma del racemato; de los enantiómeros, de los diastereoisómeros, de mezclas de los enantiómeros o diastereoisómeros, o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de las bases y/o de las sales de ácidos fisiológicamente compatibles, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento del dolor, en particular de un dolor agudo, neuropático o crónico.

- 30
34. Utilización de un derivado sustituido de ciclohexilmetilo de acuerdo con la reivindicación 1, eventualmente en forma del racemato; de los enantiómeros, los diastereoisómeros, de mezclas de los enantiómeros o diastereoisómeros, o de un enantiómero o diastereoisómero individual; de las bases y/o de las sales de ácidos fisiológicamente compatibles, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de depresiones, de la incontinencia urinaria, de la diarrea, del prurito, del abuso de alcohol y de drogas, de la dependencia con respecto de medicamentos, de la apatía y para la ansiólisis.