



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 298 389**

51) Int. Cl.:

C07C 215/44 (2006.01)
C07D 295/096 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
C07D 333/58 (2006.01)
C07D 307/81 (2006.01)
A61K 31/133 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86) Número de solicitud europea: **02764691 .8**

86) Fecha de presentación : **15.07.2002**

87) Número de publicación de la solicitud: **1406859**

87) Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2004**

54) Título: **Derivados sustituidos de 4-aminociclohexanol.**

30) Prioridad: **17.07.2001 DE 101 35 637**
17.07.2001 DE 101 35 635

45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

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

72) Inventor/es: **Sundermann, Bernd;**
Hennies, Hagen-Heinrich;
Kögel, Babette-Yvonne y
Wendt, Stephan

74) Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 298 389 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 4-aminociclohexanol.

5 La presente invención se refiere a derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos para la producción de medicamentos para el tratamiento de diversas indicaciones, en particular del dolor.

10 El heptadecapéptido nociceptina es un ligando endógeno del receptor ORL1 (*Opioid-Receptor-Like* - análogo del receptor opioide) (Meunier y col., *Nature* 377, 1995, pp. 532-535) que forma parte de la familia de los receptores opioides y se encuentra en muchas regiones del cerebro y en la médula espinal (Mollereau y col., *FEBS Letters*, 341, 1994, pp. 33-38, Darland y col., *Trends in Neurosciences*, 21, 1998, pp. 215-221). El péptido se caracteriza por una alta afinidad, con un valor K_d de aproximadamente 56 pM (Ardati y col., *Mol. Pharmacol.* 51, pp. 816-824) y por una alta selectividad por el receptor ORL1. El receptor ORL1 es homólogo a los receptores opioides μ , κ y δ y la secuencia de aminoácidos del péptido nociceptina presenta una gran similitud con la de los péptidos opioides conocidos. La activación del receptor inducida por nociceptina conduce a una inhibición de la adenilato-ciclasa mediante el acoplamiento con proteínas $G_{i/o}$ (Meunier y col., *Nature* 377, 1995, pp. 532-535). A nivel celular también existen similitudes funcionales de los receptores opioides μ , κ y δ con el receptor ORL1 en lo que respecta a la activación del canal de potasio (Matthes y col., *Mol. Pharmacol.* 50, 1996, pp. 447-450; Vaughan y col., *Br. J. Pharmacol.* 117, 1996, pp. 1609-1611) y la inhibición de los canales de calcio de tipo L, N y P/Q (Conner y col., *Br. J. Pharmacol.* 118, 1996, pp. 205-207; Knoflach y col., *J. Neuroscience* 16, 1996, pp. 6657-6664).

25 Después de la administración intercerebroventricular, el péptido nociceptina muestra una actividad pronociceptiva e hiperalgésica en diferentes modelos animales (Reinscheid y col., *Science* 270, 1995, pp. 792-794; Hara y col., *Br. J. Pharmacol.* 121, 1997, pp. 401-408). Estos resultados se pueden explicar como inhibición de la analgesia inducida por estrés (Mogil y col., *Neurosci. Letters* 214, 1996, pp. 131-134; y también *Neuroscience* 75, 1996, pp. 333-337). En este contexto también se ha podido identificar una actividad ansiolítica de la nociceptina (Jenck y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 1997, 14854-14858).

30 Por otra parte, en diferentes modelos animales también se ha podido demostrar un efecto antinociceptivo de la nociceptina, sobre todo después de la administración intratecal. La nociceptina inhibe la actividad neuronal ganglionar de la raíz dorsal estimuladas por cainato o glutamato (Shu y col., *Neuropeptides*, 32, 1998, 567-571) o de las neuronas de la médula espinal estimuladas por glutamato (Faber y col., *Br. J. Pharmacol.*, 119, 1996, pp. 189-190); tiene un efecto antinociceptivo en el ensayo *Tail Flick* en ratones (King y col., *Neurosci. Lett.*, 223, 1997, 113-116), en el modelo de reflejo flexor en la rata (Xu y col., *NeuroReport*, 7, 1996, 2092-2094) y en el ensayo de formalina en la rata (Yamamoto y col., *Neuroscience*, 81, 1997, pp. 249-254). También se ha podido identificar un efecto antinociceptivo de la nociceptina en modelos de dolor neuropático (Yamamoto y Nozaki-Taguchi, *Anesthesiology*, 87, 1997), que es especialmente interesante teniendo en cuenta que la eficacia de la nociceptina aumenta después de una axotomía de los nervios espinales, al contrario que en el caso de los opioides clásicos, cuya eficacia disminuye bajo estas condiciones (Abdulla y Smith, *J. Neurosci.*, 18, 1998, pp. 9685-9694).

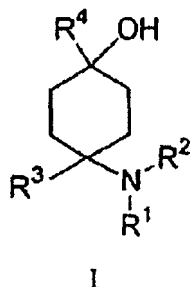
45 El receptor ORL1 participa además en la regulación de otros procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Éstos son, entre otros, el aprendizaje y la memoria (Sandin y col., *Eur. J. Neurosci.*, 9, 1997, pp. 194-197; Manabe y col., *Nature*, 394, 1997, pp. 577-581), la capacidad auditiva (Nishi y col., *EMBO J.*, 16, 1997, pp. 1858-1864), la conducta alimentaria (Pomonis y col., *NeuroReport*, 8, 1996, pp. 369-371), la regulación de la tensión arterial (Gumusel y col., *Life Sci.*, 60, 1997, pp. 141-145; Champion y Kadowitz, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 234, 1997, pp. 309-312), la epilepsia (Gutiérrez y col., *Abstract 536.18, Society for Neuroscience*, Vol. 24, 28th Ann. Meeting, Los Angeles, 7-12 de noviembre de 1998) y la diuresis (Kapista y col., *Life Sciences*, 60, 1997, PL 15-21). En un artículo de la revista especializada de Calo y col. (*Br. J. Pharmacol.*, 129, 2000, 1261-1283) se muestra una sinopsis de las indicaciones o de los procesos biológicos en los que el receptor ORL1 desempeña o muy probablemente podría desempeñar un papel. Entre otros se mencionan: analgesia, estimulación y regulación de la conducta alimentaria, influencia en μ -agonistas como morfina, tratamiento de síndromes de abstinencia, reducción del potencial de adicción de morfina, ansiolisis, modulación de la actividad motora, trastornos de la memoria, epilepsia; modulación de la distribución de neurotransmisores, en particular de glutamato, serotonina y dopamina, y, en consecuencia, enfermedades neurodegenerativas; influencia en el sistema cardiovascular, provocación de una erección, diuresis, antinatriuresis, economía electrolítica, presión arterial, enfermedades de reservorios de agua, motilidad intestinal (diarrea), efectos relajantes en las vías respiratorias, reflejo de micturición (incontinencia urinaria). Además se discute la utilización de agonistas y antagonistas como anoréxicos, analgésicos (también en administración conjunta con opioides) o nootrópicos, pero también como antitusivos.

60 Por ello, las posibilidades de utilización de compuestos que se unen al receptor ORL1 y lo activan o inhiben son variadas.

65 Un objeto de la presente invención consistía en poner a disposición principios activos que tuvieran efectos sobre el sistema nociceptina/receptor ORL1 y, en consecuencia, que fueran adecuados para medicamentos, en particular para el tratamiento de las diferentes enfermedades relacionadas con este sistema de acuerdo con el estado actual de la técnica, o para utilizarlos en las indicaciones mencionadas en éste.

ES 2 298 389 T3

Por consiguiente, un objeto de la invención consiste en derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos de fórmula general I,



en la que

R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente entre sí, entre H; alquilo(C_{1-8}) o cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquileno(C_{1-3}); no pudiendo R^1 y R^2 ser iguales a H a la vez;

o los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y significan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$;

seleccionándose R^5 entre H; alquilo(C_{1-8}) o cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquileno(C_{1-3});

R^3 se selecciona entre cicloalquilo(C_{3-8}) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo (C_{3-8}) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C_{1-4}) saturado o insaturado, no ramificado, sustituido o no sustituido;

R^4 se selecciona entre cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ o $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; o $-R^8-L-R^9$;

siendo $Y = O, S$ o H_2 ;

seleccionándose R^6 entre

H; alquilo(C_{1-7}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo(C_{1-6}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

y seleccionándose R^7 entre

H; cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose R^8 entre

arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose L entre

$-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ o $-S(O)_2-$;

seleccionándose R^9 entre

arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en caso dado en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvatos, en particular de hidratos.

ES 2 298 389 T3

Todos estos compuestos o grupos de compuestos según la invención muestran una excelente unión con el receptor ORL1.

Los siguientes documentos dan a conocer compuestos que presentan una determinada afinidad estructural con los compuestos que aquí se proponen:

- El documento DE-OS-28 39 891 o la patente US paralela US 4,366,172 (Lednicer y col.). En estos documentos se describe el efecto analgésico de los compuestos mencionados sin hacer referencia al receptor ORL1.
- Los artículos paralelos:
 - D. Lednicer y P. F. von Voightlander, *J. Med. Chem.* 1979, 22, 1157;
 - D. Lednicer, P. F. von Voightlander y D. E. Emmert, *J. Med. Chem.* 1980, 23, 424; y
 - D. Lednicer, P. F. von Voightlander y D. E. Emmert, *J. Med. Chem.* 1981, 24, 404;
 - D. Lednicer, P. F. von Voightlander y D. E. Emmert, *J. Med. Chem.* 1981, 24, 340;
 - P. F. von Voightlander, D. Lednicer, R. A. Lewis y D. D. Gay, "Endogenous and Exogenous Opiate Agonists and Antagonists", *Proc. Int. Narc. Res. Club Conf.* (1980), Meeting Date 1979, Way E. Long (Ed), Publisher: Pergamon, Elmsford. N. Y. International, Pergamon, 1980, 17-21;
- Kamenka y col., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*; FR; 19; 3; 1984; 255-260; y
- Rao M. N. A. y Rao S. C. *Indian Drugs*, 1985, 22 (5), 252-257.

En el sentido de esta invención, por el concepto "grupos alquilo o cicloalquilo" se entienden hidrocarburos saturados e insaturados (pero no aromáticos), ramificados, no ramificados y cíclicos, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. En este contexto, alquilo(C₁₋₂) representa C1- o C2-alquilo, alquilo(C₁₋₃) representa C1-, C2- o C3-alquilo, alquilo(C₁₋₄) representa C1-, C2-, C3- o C4-alquilo, alquilo(C₁₋₅) representa C1-, C2-, C3-, C4- o C5-alquilo, alquilo(C₁₋₆) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5- o C6-alquilo, alquilo(C₁₋₇) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- o C7-alquilo, alquilo(C₁₋₈) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-alquilo, alquilo(C₁₋₁₀) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- o C10-alquilo y alquilo(C₁₋₁₈) representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- o C18-alquilo. Además, cicloalquilo(C₃₋₄) representa C3- o C4-cicloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₅) representa C3-, C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₆) representa C3-, C4-, C5- o C6-cicloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₇) representa C3-, C4-, C5-, C6- o C7-cicloalquilo, cicloalquilo(C₃₋₈) representa C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-cicloalquilo, cicloalquilo(C₄₋₅) representa C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquilo(C₄₋₆) representa C4-, C5- o C6-cicloalquilo, cicloalquilo(C₄₋₇) representa C4-, C5-, C6- o C7-cicloalquilo, cicloalquilo(C₅₋₆) representa C5- o C6-cicloalquilo y cicloalquilo(C₅₋₇) representa C5-, C6- o C7-cicloalquilo. En cuanto al término "cicloalquilo", éste también incluye cicloalquilos saturados en los que 1 ó 2 átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo, S, N u O. No obstante, el concepto "cicloalquilo" también abarca, en particular, cicloalquilos insaturados de forma simple o múltiple, preferentemente de forma simple, sin heteroátomo en el anillo, siempre que el cicloalquilo no constituya ningún sistema aromático. Preferentemente, los grupos alquilo o cicloalquilo son metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pero también adamantilo, CHF₂, CF₃ o CH₂OH y también pirazolinona, oxopirazolinona, [1,4]-dioxano o dioxolano.

En relación con alquilo y cicloalquilo, siempre que no se defina expresamente de otro modo, por el concepto "sustituido" en el sentido de esta invención se entiende la sustitución de como mínimo un grupo hidrógeno (si es el caso varios grupos hidrógeno) por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, debiendo entenderse por "sustituido de forma múltiple" o "sustituido" en caso de sustitución múltiple que la sustitución tiene lugar tanto en átomos diferentes como en átomos iguales de forma múltiple, con sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo de forma triple en el mismo átomo de C, como en el caso del CF₃, o en diferentes lugares como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Los sustituyentes especialmente preferentes en este contexto son F, Cl y OH. En cuanto al cicloalquilo, el grupo hidrógeno también puede sustituirse por O-alquilo(C₁₋₃) o alquilo(C₁₋₃) (en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido), en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, CF₃, metoxi o etoxi.

Por el concepto (CH₂)₃₋₆ se ha de entender -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, por (CH₂)₁₋₄ se ha de entender -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, por (CH₂)₄₋₅ se ha de entender -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, etc.

Por "grupo arilo" se entiende un sistema de anillo con como mínimo un anillo aromático, pero sin heteroátomos en ninguno de los anillos. Como ejemplos se mencionan los grupos fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular los grupos 9H-fluorenilo o antraceno, que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos.

ES 2 298 389 T3

Por “grupo heteroarilo” se entiende un sistema de anillo heterocíclico con como mínimo un anillo insaturado que contienen uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre y que también puede estar sustituido de forma simple o múltiple. Como ejemplos del grupo de los heteroarilos se mencionan: furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol, indol y quinazolina.

En relación con arilo y heteroarilo, por el concepto “sustituido” se entiende la sustitución del arilo o heteroarilo con R^{82} , OR^{82} , un halógeno, preferentemente F y/o Cl, un CF_3 , un CN, un NO_2 , un $NR^{83}R^{84}$, un alquilo(C_{1-6}) (saturado), un alcoxi(C_{1-6}), un cicloalcoxi(C_{3-8}), un cicloalquilo(C_{3-8}) o un alquileno(C_{2-6}).

En este contexto, el grupo R^{82} representa H, un grupo alquilo(C_{1-10}), preferentemente un alquilo(C_{1-6}), un grupo arilo o heteroarilo o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}) saturado o insaturado, o unido a través de un grupo un alquileno(C_{1-3}), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

los grupos R^{83} y R^{84} , iguales o diferentes, representan H, un grupo alquilo(C_{1-10}), preferentemente un alquilo(C_{1-6}), un grupo arilo, heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}) saturado o insaturado, o unido a través de un grupo alquileno(C_{1-3}), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

o los grupos R^{83} y R^{84} significan conjuntamente $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{85}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$; y

el grupo R^{85} representa H, un grupo alquilo(C_{1-10}), preferentemente alquilo(C_{1-6}), un grupo arilo o heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C_{1-3}) saturado o insaturado, o unido a través de un grupo alquileno(C_{1-3}), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo.

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

Por el concepto “fisiológicamente compatible” se ha de entender que la sustancia, en particular la sal como tal, es compatible para ser utilizada en humanos o mamíferos, por ejemplo que no tiene ningún efecto patológico (tal como toxicidad).

En el sentido de esta invención, por el concepto “sal fisiológicamente compatible con aniones o ácidos” se entienden sales de como mínimo uno de los compuestos según la invención - en la mayoría de los casos protonizado, por ejemplo en el nitrógeno - como catión, con como mínimo un anión, que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. En particular, en el sentido de esta invención, por dicho concepto se entiende la sal formada con un ácido fisiológicamente compatible, es decir, sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Como ejemplos de sales fisiológicamente compatibles de determinados ácidos se mencionan las sales de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1 β -benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. La sal clorhidrato es especialmente preferente.

En el sentido de esta invención, por el concepto “sal formada con un ácido fisiológicamente compatible” se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato es especialmente preferente. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1 β -benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico.

En el sentido de esta invención, por el concepto “sal fisiológicamente compatible con cationes o bases” se entienden sales de como mínimo uno de los compuestos según la invención - en la mayoría de los casos un ácido (desprotonizado) - como anión, con como mínimo un catión, preferentemente inorgánico, que son fisiológicamente compatibles, en particular en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y también con NH_4^+ , pero en particular sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di) potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

ES 2 298 389 T3

En el sentido de esta invención, por el concepto “sal formada con un catión fisiológicamente compatible” se entienden sales de como mínimo uno de los compuestos correspondientes, como anión, con como mínimo un catión inorgánico que sea fisiológicamente compatible, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. Son especialmente preferentes las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y también de NH_4^+ , pero en particular sales (mono) o (di)sódicas, sales (mono) o (di)potásicas, sales de magnesio o sales de calcio.

Con respecto a los derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según la invención arriba descritos, preferentemente

10 R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente entre sí, entre H; alquilo(C_{1-8}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; no pudiendo R^1 y R^2 ser iguales a H a la vez;

15 o los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y significan $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^5\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $(\text{CH}_2)_{3-6}$; seleccionándose R^5 entre H; alquilo(C_{1-8}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

20 en especial

R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente entre sí, entre H; alquilo(C_{1-4}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; no pudiendo R^1 y R^2 ser iguales a H a la vez;

25 o los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y significan $(\text{CH}_2)_{4-5}$;

en particular

30 R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente entre sí, entre metilo o etilo o los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y significan $(\text{CH}_2)_5$.

Con respecto a los derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según la invención arriba descritos,

35 preferentemente

R^3 se selecciona entre alquilo(C_{5-6}) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o cicloalquilo(C_{5-6}), fenilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C_{1-2}) saturado y no ramificado;

40 en particular

45 R^3 se selecciona entre fenilo, piridilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C_{1-2}) saturado y no ramificado.

Con respecto a los derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según la invención arriba descritos,

preferentemente

50 R^4 se selecciona entre cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$;

en especial

55 R^4 se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenafteno, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quina-

60 zolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$;

65 R^4 se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$.

ES 2 298 389 T3

Además, en relación con esta última forma de realización preferente y con respecto a R⁴,

preferentemente

5 R⁸ se selecciona entre

indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

L se selecciona entre

15 -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- o -S(O)₂-;

y/o R⁹ se selecciona entre

20 indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en especial

25 R⁸ se selecciona entre

indolilo, benzotiofenilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

30 L se selecciona entre

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)- o -S(O)₂-;

35 y/o R⁹ se selecciona entre

indolilo, benzotiofenilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en particular

40 R⁸ se selecciona entre

indol no sustituido;

45 L se selecciona entre

-S(O)₂-

y R⁹ se selecciona entre

50 fenilo no sustituido.

En relación con los derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según la invención arriba descritos, en otra forma de realización

55 preferentemente

R⁴ se selecciona entre -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ o -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷;

60 siendo Y = O, S o H₂;

en especial

65 R⁴ se selecciona entre -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷ o -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷;

siendo Y = O o S;

ES 2 298 389 T3

en particular

R^4 se selecciona entre $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$ o $-C(Y)-CH_2R^7$;

5 siendo $Y = O$.

Además, en relación con esta última forma de realización preferente y con respecto a R^4 ,

preferentemente

10 R^6 se selecciona entre

15 H; alquilo(C_{1-4}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o C(O)O-alquilo(C_{1-4}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en especial

20 H; alquilo(C_{1-4}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en particular

H, CH_3 y C_2H_5 .

25 Además, en relación con esta última forma de realización preferente y con respecto a R^4 , también

preferentemente

30 R^7 se selecciona entre cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en especial

35 R^7 se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quina-
40 zolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en particular

45 R^7 se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

En relación con los derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según la invención arriba descritos, éstos se seleccionan preferentemente de entre el siguiente grupo:

- 50
- 4-bencil-4-dimetilamino-1-fenilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
 - 4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

55

 - 4-bencil-4-dimetilamino-1-[2-(2-fluorofenil)etil]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
 - 4-bencil-4-dimetilamino-1-[2-(4-fluorofenil)etil]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
 - 4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)-1-fenilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

60

 - 4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)-1-fenilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
 - 4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)-1-fenilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

65

 - 4-bencil-4-dimetil-amino-1-[2-(3-fluorofenil)etil]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
 - 4-bencil-4-dimetilamino-1-(2-fluorobencil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

ES 2 298 389 T3

- 4-(alilmetilamino)-4-bencil-1-fenilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
- 4-bencil-4-dimetilamino-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
- 5 • 4-bencil-4-dimetil-amino-1-(4-fluorobencil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
- 1-bencil-4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente o
- 4-bencil-1-fenil-4-pirrolidin-1-ilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
- 10 • 4-bencil-4-dimetilamino-1-(1-metil-1*H*-indol-2-il)ciclohexanol,
- 1-benzo[b]tiofen-2-il-4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol,
- 15 • 1-benzo[b]tiofen-3-il-4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol,
- 1-benzofuran-2-il-4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol.

en caso dado en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvatos, en particular de hidratos.

Las sustancias según la invención son toxicológicamente inocuas, de modo que son adecuadas como principios activos farmacéuticos en medicamentos.

Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en medicamentos que contienen como mínimo un derivado de 4-aminociclohexanol sustituido según la invención, en caso dado en forma de su racemato, de estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos; y que también contienen en caso dado aditivos y/o materiales auxiliares adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

Además de como mínimo un derivado de 4-aminociclohexanol sustituido según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o materiales auxiliares adecuados, también materiales de soporte, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o ligantes, y se pueden administrar como medicamentos líquidos en forma de soluciones para inyección, gotas o jugos, como medicamentos semisólidos en forma de granulados, tabletas, pastillas, parches, cápsulas, emplastos o aerosoles. La elección de los materiales auxiliares, etc. y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de si el medicamento se ha de administrar por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o los ojos. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes, y para la administración parenteral, tópica o por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y aerosoles. Los derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un emplasto, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar por vía oral o percutánea pueden liberar los derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según la invención de forma retardada. En principio, a los medicamentos según la invención se les pueden añadir otros principios activos conocidos por los especialistas.

La cantidad de principio activo a administrar a los pacientes varía en función del peso del paciente, del tipo de administración, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,005 a 1.000 mg/kg, preferentemente de 0,05 a 5 mg/kg, de como mínimo un derivado de 4-aminociclohexanol sustituido según la invención.

Para todas las formas de los medicamentos según la invención arriba indicadas es especialmente preferente que el medicamento, además de como mínimo un derivado de 4-aminociclohexanol sustituido, también contenga un opioide, preferentemente un opioide fuerte, en particular morfina, o un anestésico, preferentemente hexobarbital o halotano.

En una forma preferente del medicamento, éste contiene un derivado de 4-aminociclohexanol sustituido según la invención en forma de diastereoisómero y/o de enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

Como se puede ver en la introducción del estado actual de la técnica, el receptor ORL1 ha sido identificado principalmente en casos de dolor. En consecuencia, los derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según la invención se pueden utilizar para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de 4-aminociclohexanol sustituido según la invención, en caso dado en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvatos, en particular de hidratos; para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

Como ya se ha indicado en la introducción, además de su función en relación con el dolor, el receptor ORL1 también desempeña un papel relevante desde el punto de vista médico en otros numerosos procesos fisiológicos.

Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de 4-aminociclohexanol sustituido según la invención, en caso dado en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvatos, en particular de hidratos; para producir un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópicos), síndromes de abstinencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la conducta alimentaria, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria, o como relajante muscular, anticonvulsivo, antitusivo o anestésico, o para la administración conjunta en caso de tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis y/o para la ansiolisis.

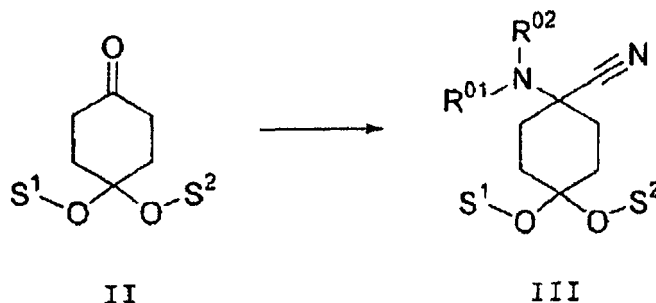
En una de las utilizaciones arriba indicadas puede ser preferible que el derivado de 4-aminociclohexanol sustituido utilizado se encuentre en forma de diastereoisómero y/o enantiómero puro, en forma de racemato o en forma de una mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros, y/o que además del derivado de 4-aminociclohexanol sustituido también se use un opioide, preferentemente un opioide fuerte, en particular morfina, o un anestésico, preferentemente hexobarbital o halotano.

Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para el tratamiento, sobre todo en una de las indicaciones arriba mencionadas, de un mamífero no humano o un humano que requiera un tratamiento para el dolor, en particular para el dolor crónico, mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un derivado de ciclohexanol-1,4-diamina sustituido según la invención, o de un medicamento según la invención.

Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de los derivados 4-aminociclohexanol sustituidos según la invención tal como se indica en la siguiente descripción y en los ejemplos.

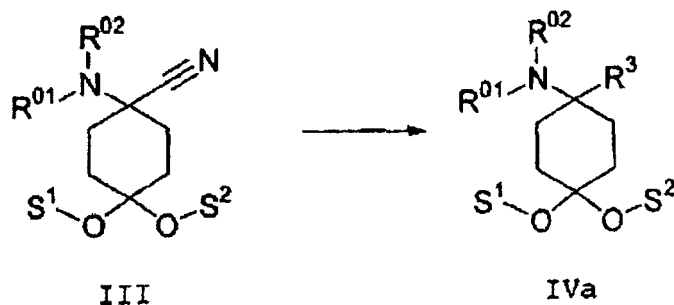
En este contexto es especialmente adecuado un procedimiento que incluye los siguientes pasos:

- a. una ciclohexano-1,4-diona protegida con los grupos S^1 y S^2 de acuerdo con la fórmula II se somete a reacción en presencia de un compuesto de fórmula $HNR^{01}R^{02}$ con un cianuro, preferentemente cianuro potásico, para obtener un derivado 1-amino-4-oxociclohexanocarbonitrilo N-sustituido de acuerdo con la fórmula III;



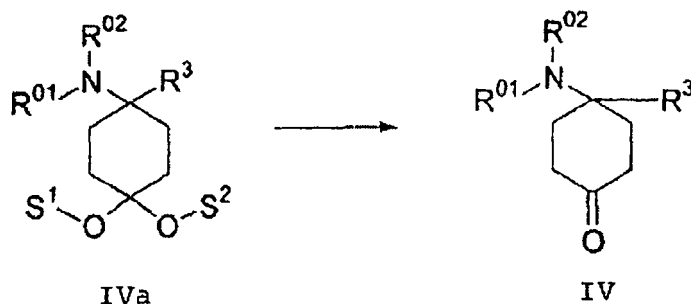
en caso dado a continuación se acila, alquila o sulfura en el orden deseado y dado el caso de forma reiterada y/o, en caso de compuestos con R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, como mínimo en una ocasión se disocia el grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura y/o, en caso de compuestos con R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$, como mínimo en una ocasión se introduce un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura;

- b. el aminonitrilo de fórmula III se somete a reacción con reactivos organometálicos, preferentemente reactivos de Grignard o de organo-litio, de fórmula metal-R³, con lo que se forma un compuesto de fórmula IVa;



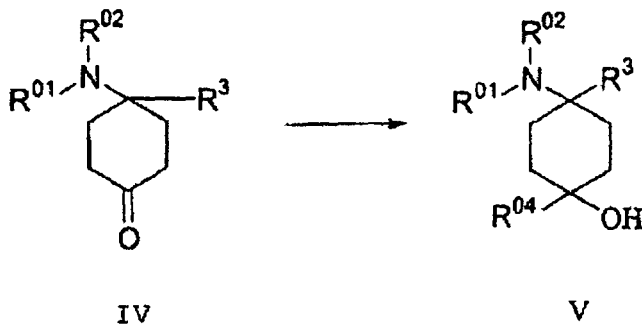
20 en caso dado, a continuación se acila, alquila o sulfura en el orden deseado y dado el caso de forma reiterada y/o, en caso de compuestos con R⁰¹ y/o R⁰² y/o R⁰⁶ = H protegido con un grupo protector, como mínimo en una ocasión se disocia un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura y/o, en caso de compuestos con R⁰¹ y/o R⁰² y/o R⁰⁶ = H, como mínimo en una ocasión se introduce un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura;

- 25 c. se disocian los grupos protectores S¹ y S² del compuesto de fórmula IVa según la fórmula III, con lo que se forma un derivado 4-aminociclohexanona 4-sustituido de fórmula IV;



45 en caso dado, a continuación se acila, alquila o sulfura en el orden deseado y dado el caso de forma reiterada y/o, en caso de compuestos con R⁰¹ y/o R⁰² y/o R⁰⁶ = H protegido con un grupo protector, como mínimo en una ocasión se disocia un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura y/o, en caso de compuestos con R⁰¹ y/o R⁰² y/o R⁰⁶ = H, como mínimo en una ocasión se introduce un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura;

- 50 d. el derivado 4-aminociclohexanona 4-sustituido de fórmula IV se somete a reacción con reactivos organometálicos, preferentemente reactivos de Grignard o de organo-litio, de fórmula metal-R³, con lo que se forma un compuesto de fórmula V;



en caso dado, a continuación se acila, alquila o sulfura en el orden deseado y dado el caso de forma reiterada y/o, en caso de compuestos con R⁰¹ y/o R⁰² y/o R⁰⁴ y/o R⁰⁵ y/o R⁰⁶ = H protegido con un grupo protector, como mínimo en una ocasión se disocia un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura y/o, en caso de compuestos con R⁰¹ y/o R⁰² y/o R⁰⁴ y/o R⁰⁵ y/o R⁰⁶ = H, como mínimo en una ocasión se introduce

ES 2 298 389 T3

un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura, hasta que se forma un compuesto de la fórmula I;

teniendo R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 el significado indicado en la reivindicación 1;

y

R^{01} y R^{02} se seleccionan, independientemente entre sí, entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo (C_{1-8}) o cicloalquilo (C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo (C_{3-8}) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilen (C_{1-3});

o los grupos R^{01} y R^{02} forman juntos un anillo y significan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{05}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$;

seleccionándose R^{05} entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo (C_{1-8}) o cicloalquilo (C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo (C_{3-8}) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquilen (C_{1-3});

R^{04} se selecciona entre H; H provisto de un grupo protector; cicloalquilo (C_{3-8}), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ o $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; o $-R^8-L-R^9$;

siendo $Y = O, S$ o H_2 ;

seleccionándose R^6 entre

H; alquilo (C_{1-7}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o C(O)O-alquilo (C_{1-6}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose R^7 entre

H; cicloalquilo (C_{3-8}), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose R^8 entre

arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose L entre

$-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ o $-S(O)_2$;

seleccionándose R^9 entre

arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

y S^1 y S^2 se seleccionan, independientemente entre sí, entre grupos protectores o significan conjuntamente un grupo protector, preferentemente monoacetal.

En relación con el procedimiento especialmente adecuado arriba descrito, de forma especialmente preferente los grupos protectores en el H de R^{01} , R^{02} , R^{04} y/o R^{05} se seleccionan entre alquilo, bencilo o carbamatos, por ejemplo FMOC, Z o Boc.

La invención se explica más detalladamente a continuación por medio de ejemplos, sin limitarla a los mismos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos muestran compuestos según la invención, además de su síntesis, y también análisis de eficacia realizados con los mismos.

En general son aplicables las siguientes indicaciones:

ES 2 298 389 T3

Las sustancias químicas y los disolventes utilizados han sido obtenidos comercialmente de los proveedores habituales (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, etc.) o se han sintetizado.

El análisis se ha realizado mediante espectroscopía NMR, dado en caso en combinación con otros procedimientos analíticos tales como cromatografía de capa fina, espectroscopía de masas o HPLC.

Ejemplo 1

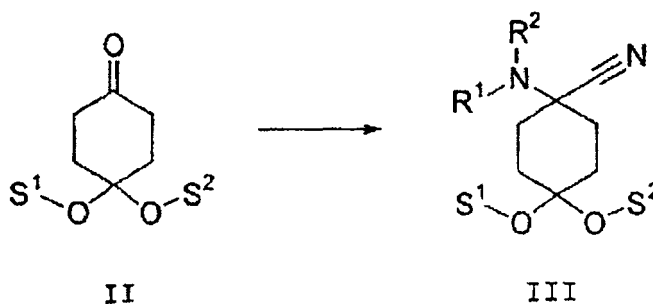
10 Instrucciones generales de preparación de los compuestos según la invención

La preparación de estos compuestos se produce partiendo de una ciclohexano-1,4-diona II protegida adecuadamente, por ejemplo con un monoacetel. Mediante reacción con cianuro potásico en presencia de una amina secundaria se obtiene un derivado 1-amino-4-oxociclohexanocarbonitrilo N-sustituido III.

15

20

25



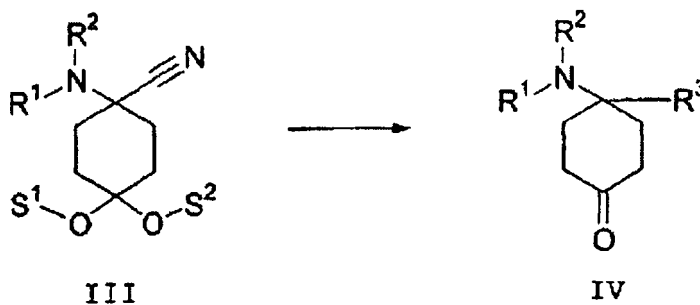
30

La reacción del aminonitrilo III con reactivos organometálicos, preferentemente reactivos de Grignard o de organolitio, provoca la sustitución de la función nitrilo, de modo que, después de disociación subsiguiente del grupo protector carbonilo, se obtiene un derivado 4-aminociclohexanona 4-sustituido IV.

35

40

45



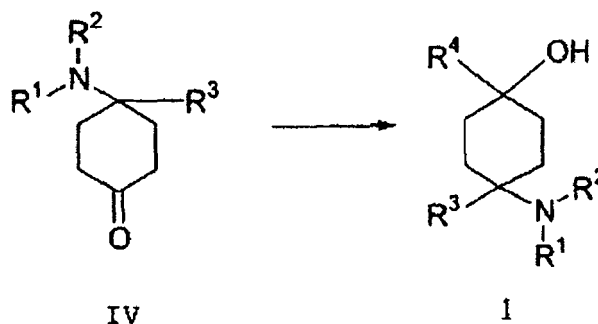
50

Finalmente, los productos intermedios del tipo IV se pueden transformar en los derivados de 4-aminociclohexanol I según la invención por adición de reactivos organometálicos, preferentemente reactivos de Grignard o de organolitio.

55

60

65



Ejemplo 2

Medida de la unión a ORL1

5 Los derivados de 4-aminociclohexanol de fórmula general I se analizaron en un ensayo de unión al receptor con ^3H -nociceptina/orfanina FQ en membranas de células CHO-ORL1 recombinantes. Este sistema de ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método presentado por Ardati y col. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, pp. 816-824). La concentración de ^3H -nociceptina/orfanina FQ en estos ensayos era de 0,5 nM. Los ensayos de unión se llevaron a cabo en cada caso con 20 μg de proteína de membrana por cada 200 μl de carga, en Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl_2 10 mM y EDTA 1 mM. La unión con el receptor ORL1 se determinó utilizando en cada caso 1 mg de perlas WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Freiburg), mediante una hora de incubación de la carga a temperatura ambiente y medida subsiguiente en un contador de escintilación Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en forma de valor K_i .

15

20

25

30

35

40

45

50

Ejemplo	Valor K_i
Nº	(en μmol)
4	0,02
5	
6	0,03
7	0,04
8	0,05
9	0,03
10	0,20
11	0,02
12	
13	0,06
14	0,90
15	0,40
16	0,89
17	0,04
18	0,13
19	0,045
20	0,15
21	0,15

55

Ejemplo 3

Prueba de analgesia en el ensayo "Tail-Flick" (coletazo) en ratones

60 La eficacia analgésica de los compuestos según la invención se analizó en el ensayo con rayo focalizado (Tail-flick) en ratones de acuerdo con el método de D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74-79 (1941)). Para ello se utilizaron ratones NMRI con un peso entre 20 y 24 g. Los animales se coloraron por separado en jaulas de ensayo especiales y la base de la cola se sometió a un rayo de calor enfocado desde una lámpara eléctrica (tipo tail-flick 55/12/10.fl, Labtec, Dr. Hess). La intensidad de la lámpara se ajustó de tal modo que el tiempo transcurrido desde el momento de encender la lámpara hasta la retirada repentina de la cola (latencia de dolor) era de 3 - 5 segundos en el caso de los animales no tratados. Antes de la administración del compuesto según la invención, los animales se sometieron dos veces a un ensayo previo en un plazo de cinco minutos y se calculó el valor medio de estas medidas como valor medio

65

ES 2 298 389 T3

previo al ensayo. La medida del dolor se llevó a cabo 20, 40 y 60 minutos después de la administración intravenosa. El efecto analgésico se determinó como el aumento de la latencia del dolor (% MPE) de acuerdo con la siguiente fórmula:

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

donde T_0 es el tiempo de latencia antes de la administración de la sustancia y T_1 es el tiempo de latencia después de la administración de la sustancia. T_2 es el tiempo de exposición máximo (12 segundos).

Para determinar la dependencia de la dosis, el compuesto según la invención correspondiente se administró en dosis crecientes de forma 3-5 logarítmica, que incluían en cada caso la dosis umbral y la dosis efectiva máxima, y se determinaron los valores ED_{50} con ayuda del análisis de regresión. El cálculo ED_{50} tuvo lugar con el efecto máximo 20 minutos después de la administración de la sustancia por vía intravenosa.

Los compuestos según la invención examinados mostraron un marcado efecto analgésico. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Ejemplo	% MPE	ED_{50}
Nº	(Dosificación en mg/kg intravenosa)	mg/kg intravenosa
4	100 (1)	0,015
5	100 (1)	0,040
6	98 (1)	0,055
7	93 (1)	0,10
8	97 (1)	0,093
9	100 (1)	0,089
10	97 (1)	0,16
11	99 (1)	0,059
12	90 (1)	
13	97 (10)	
14	78 (1)	
15	92 (1)	
16	100 (1)	0,028
17	100 (1)	0,15
18	63 (10)	
19	100 (1)	0,04

Ejemplo 4

Clorhidrato de 4-bencil-4-dimetilamino-1-fenilciclohexanol

En primer lugar se cargaron 200 g de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona. Después se añadieron sucesivamente 1,68 l de solución acuosa de dimetilamina (40 por ciento en volumen), 200 ml de metanol, 200 g de cianuro potásico y 303 g de clorhidrato de dimetilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 65 horas a temperatura ambiente. La solución blanca obtenida se extrajo cuatro veces con 800 ml de dietil éter cada vez. Los extractos reunidos primero se concentraron y se absorbieron con 500 ml de diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se liberó en gran medida de restos de disolventes en vacío. Se obtuvieron 265 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo en forma de un sólido blanco.

50 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitrilo se disolvieron en 400 ml de tetrahidrofurano p.a. Bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron 214 ml de solución de cloruro de bencil-magnesio 2,0 M en THF y la mezcla se agitó a lo largo de una noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se añadieron 200 ml de

ES 2 298 389 T3

una disolución saturada de cloruro de amonio bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 250 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. La (8-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)dimetilamina cruda obtenida (78,4 g), sin ninguna purificación adicional, se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente con una mezcla de 200 ml de ácido clorhídrico concentrado (32 por ciento en masa) y 120 ml de agua. A continuación, la mezcla de reacción en primer lugar se lavó tres veces con 100 ml de dietil éter cada vez, después se alcalinizó bajo enfriamiento con hielo mediante la adición de hidróxido sódico (32 por ciento en masa) y se extrajo tres veces con 100 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. Se obtuvieron 50,4 g de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona en forma de un sólido pardo.

250 g de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona se disolvieron en 150 ml de tetrahidrofurano p.a. Bajo atmósfera de nitrógeno y enfriamiento por baño helado, se añadieron 151 ml de solución de cloruro de fenetil-magnesio 1 M en THF y la mezcla se agitó a lo largo de una noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se añadieron 150 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con 80 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se extrajeron tres veces con 70 ml de ácido clorhídrico diluido (5 por ciento en masa) cada una. Los extractos acuosos reunidos se lavaron con 50 ml de dietil éter, se ajustaron a pH 9 con una disolución de amoníaco (25 por ciento en masa) y se extrajeron tres veces con 80 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. El producto crudo obtenido (32,6 g) se cromatografió en gel de sílice con dietil éter/hexano (v/v = 1:1). 3,5 g del diastereoisómero apolar de 4-bencil-4-dimetilamino-1-fenilciclohexanol obtenido se disolvieron en 28 ml de 2-butanona. Después se añadieron a temperatura ambiente 103 μ l de agua seguidos de 1,44 ml de trimetilclorosilano y la mezcla se agitó a lo largo de una noche a temperatura ambiente. El sólido blanco precipitado se aspiró, se lavó con dietil éter y se secó en vacío por bomba de aceite. Se obtuvieron 2,47 g del clorhidrato del diastereoisómero apolar de 4-bencil-4-dimetilamino-1-fenilciclohexanol.

30 Ejemplo 5

Clorhidrato de 4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexanol

45 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitrilo se disolvieron en 250 ml de tetrahidrofurano p.a. Bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron 238 ml de una solución de cloruro de fenilmagnesio 1 M en THF y la mezcla se agitó a lo largo de una noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se añadieron 100 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 200 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con 100 ml de agua y 100 de una disolución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. La dimetil-(8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)amina cruda obtenida en forma de un aceite amarillo (54,1 g), sin ninguna purificación adicional, se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente con una mezcla de 120 ml de ácido clorhídrico concentrado (32 por ciento en masa) y 70 ml de agua. A continuación, la mezcla de reacción en primer lugar se lavó tres veces con 50 ml de dietil éter cada vez, después se alcalinizó bajo enfriamiento con hielo mediante la adición de hidróxido sódico (32 por ciento en masa) y se extrajo tres veces con 100 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. Se obtuvieron 35,7 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona cruda en forma de un aceite marrón que se cristaliza lentamente.

7,58 g de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona se disolvieron en 45 ml de tetrahidrofurano p.a. Bajo atmósfera de nitrógeno y enfriamiento por baño helado, se añadieron 43 ml de una solución de cloruro de fenetil-magnesio 1 M en THF y la mezcla se agitó a lo largo de una noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se añadieron 43 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrajo tres veces con 80 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se extrajeron tres veces con 70 ml de ácido clorhídrico diluido (5 por ciento en masa) cada vez. Los extractos acuosos reunidos se lavaron con 50 ml de dietil éter, se ajustaron a pH 9 con una disolución de amoníaco (25 por ciento en masa) y se extrajeron tres veces con 80 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. El producto crudo obtenido (9,57 g) se cromatografió en gel de sílice con dietil éter/hexano (v/v = 1:1). 938 mg del diastereoisómero apolar de 4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexanol obtenido se disolvieron en 7,5 ml de 2-butanona. Después se añadieron a temperatura ambiente 26 μ l de agua seguidos de 371 μ l de trimetilclorosilano y la mezcla se agitó a lo largo de una noche a temperatura ambiente. El sólido blanco precipitado se aspiró, se lavó con dietil éter y se secó en vacío por bomba de aceite. Se obtuvo 1,00 g del clorhidrato del diastereoisómero apolar de 4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexanol.

65

ES 2 298 389 T3

Ejemplo 6

Clorhidrato de 4-bencil-4-dimetilamino-1-[2-(2-fluorofenil)etil]ciclohexanol

5 En primer lugar se cargaron 11,4 g de hidruro de litio-aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano p.a. y se calentaron hasta reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. Después se añadieron gota a gota 50 g de ácido 2-fluorofenilacético disueltos en 400 ml de tetrahidrofurano p.a. y la mezcla de reacción se calentó durante otras dos horas. Para la elaboración, se añadieron gota a gota bajo enfriamiento con hielo 72 ml de agua, seguidos de 250 ml de ácido clorhídrico semi-concentrado (16 por ciento en masa). La mezcla se extrajo dos veces con 250 ml de dietil éter cada vez. Los extractos
10 reunidos se lavaron dos veces con 100 ml de una disolución de bicarbonato sódico (5 por ciento en masa) cada vez, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. Se obtuvieron 40,2 g de 2-(2-fluorofenil)etanol.

15 50 g de 2-(2-fluorofenil)etanol, 19 ml de ácido sulfúrico concentrado y 58 ml de ácido bromhídrico acuoso (47 por ciento en masa) se calentaron a 100°C en una autoclave de acero fino durante una noche. Después de enfriar la mezcla, ésta se diluyó con 500 ml de agua y se extrajo dos veces con 250 ml de diclorometano cada vez. Los extractos reunidos se secaron sobre carbonato potásico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. Se obtuvieron 61,8 g de 1-(2-bromoetil)-2-fluorobenceno.

20 624 mg de magnesio en 13 ml de tetrahidrofurano p.a. se agitaron bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió aproximadamente un tercio de la solución de 4,69 g de 1-(2-bromoetil)-2-fluorobenceno en 13 ml de tetrahidrofurano p.a. El resto de la solución se añadió gota a gota y sin interrupción después del inicio de la formación de Grignard. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante otra hora. A continuación se añadieron gota a gota 2,97 g de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona disueltos en 13 ml de tetrahidrofurano p.a. y la mezcla de reacción se agitó a lo
25 largo de una noche. Para la elaboración, se añadieron 26 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 40 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 50 ml de agua y se extrajeron tres veces con 40 ml de ácido clorhídrico diluido (5 por ciento en masa) cada vez. Los extractos acuosos reunidos se lavaron con 30 ml de dietil éter, se ajustaron a pH 9 con una disolución de amoníaco (25 por ciento en masa) y se extrajeron tres veces con 40
30 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. El producto crudo obtenido (4,39 g) se cromatografió en gel de sílice con dietil éter/hexano (v/v = 1:1). Se obtuvieron 1,50 g del diastereoisómero apolar de 4-bencil-4-dimetilamino-1-[2-(2-fluorofenil)etil]ciclohexanol. A partir de éste se prepararon 1,56 g del clorhidrato correspondiente tal como se describe en el Ejemplo 4.

35

Ejemplo 7

Clorhidrato de 4-bencil-4-dimetilamino-1-[2-(4-fluorofenil)etil]ciclohexanol

40

A partir de ácido 4-fluorofenilacético se preparó 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno tal como se describe más arriba para el 1-(2-bromo-etil)-2-fluorobenceno.

45 841 mg de magnesio en 17 ml de tetrahidrofurano p.a. se agitaron bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió aproximadamente un tercio de la solución de 6,32 g de 1-(2-bromoetil)-2-fluorobenceno en 17 ml de tetrahidrofurano p.a. El resto de la solución se añadió gota a gota y sin interrupción después del inicio de la formación de Grignard. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante otra hora. A continuación se añadieron gota a gota 4,00 g de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona disueltos en 17 ml de tetrahidrofurano p.a. y la mezcla de reacción se agitó a lo largo de una noche. Para la elaboración, se añadieron 35 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento
50 en masa) bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 40 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 50 ml de agua y se extrajeron tres veces con 40 ml de ácido clorhídrico diluido (5 por ciento en masa) cada vez. Los extractos acuosos reunidos se lavaron con 30 ml de dietil éter, se ajustaron a pH 9 con una disolución de amoníaco (25 por ciento en masa) y se extrajeron tres veces con 40 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se
55 concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. El producto crudo obtenido (4,39 g) se cromatografió en gel de sílice. Se obtuvieron 1,08 g del diastereoisómero apolar de 4-bencil-4-dimetilamino-1-[2-(4-fluorofenil)etil]ciclohexanol. A partir de éste se prepararon 1,10 g del clorhidrato correspondiente tal como se describe en el Ejemplo 4.

60

Ejemplo 8

Clorhidrato de 4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)-1-fenetilciclohexanol

65 1,16 g de magnesio en 20 ml de dietil éter p.a. se agitaron bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió aproximadamente un tercio de la solución de 6,19 g de cloruro de 2-fluorobencilo en 25 ml de dietil éter p.a. El resto de la solución se añadió gota a gota y sin interrupción después del inicio de la formación de Grignard. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante otra hora. A continuación se añadió gota a gota una solución de 5,00 g de 8-dimetilamino-

ES 2 298 389 T3

1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-carbonitrilo en 25 ml de dietil éter p.a. y la mezcla de reacción se agitó a lo largo de una noche. Para la elaboración, se añadieron 36 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con 20 ml de agua y 20 ml de una disolución saturada de cloruro sódico. La [8-(2-fluorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina cruda obtenida (7,34 g), sin ninguna purificación adicional, se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente con una mezcla de 18 ml de ácido clorhídrico concentrado (32 por ciento en masa) y 10 ml de agua. A continuación, la mezcla de reacción se lavó primero tres veces con 50 ml de dietil éter cada vez. Después se ajustó a un valor pH 9 bajo enfriamiento con hielo mediante adición de amoníaco acuoso (25 por ciento en masa) y se extrajo tres veces con 50 ml de diclorometano cada una. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. Se obtuvieron 5,80 g de 4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexanona en forma de un sólido amarillo. 5,79 g de 4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)ciclohexanona se disolvieron en 35 ml de tetrahidrofurano p.a. Después se añadieron, bajo enfriamiento con hielo y atmósfera de nitrógeno, 42 ml de una solución de cloruro de fenetil-magnesio 1 M en THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de una noche. Para la elaboración, se añadieron 42 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con 50 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 30 ml de agua y se extrajeron tres veces con 50 ml de ácido clorhídrico diluido (5 por ciento en masa) cada una. Los extractos acuosos reunidos se lavaron con 50 ml de dietil éter. se ajustaron a pH 9 con una disolución de amoníaco (25 por ciento en masa) y se extrajeron tres veces con 50 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. El producto crudo obtenido (7,76 g) se cromatografió en gel de sílice con dietil éter/hexano (v/v = 1:1). Se obtuvieron 1,33 g del diastereoisómero apolar de 4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)-1-fenetilciclohexanol. A partir de éste se prepararon 536 mg del clorhidrato correspondiente tal como se describe en el Ejemplo 4.

Ejemplo 9

Clorhidrato de 4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)-1-fenetilciclohexanol

925 mg de magnesio en 19 ml de dietil éter p.a. se agitaron bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió aproximadamente un tercio de la solución de 4,95 g de cloruro de 3-fluorobencilo en 19 ml de dietil éter p.a. El resto de la solución se añadió gota a gota y sin interrupción después del inicio de la formación de Grignard. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante otra hora. A continuación se añadió gota a gota una solución de 4,00 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbonitrilo en 25 ml de dietil éter p.a. y la mezcla de reacción se agitó a lo largo de una noche. Para la elaboración, se añadieron 29 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de dietil éter cada una. Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con 20 ml de agua y 20 ml de una disolución saturada de cloruro sódico. La [8-(3-fluorobencil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina cruda obtenida (5,75 g de un sólido amarillo), sin ninguna purificación adicional, se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente con una mezcla de 14 ml de ácido clorhídrico concentrado (32 por ciento en masa) y 8 ml de agua. A continuación, la mezcla de reacción se lavó primero tres veces con 30 ml de dietil éter cada vez. Después se ajustó a un valor pH 9 bajo enfriamiento con hielo mediante adición de amoníaco acuoso (25 por ciento en masa) y se extrajo tres veces con 40 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. Se obtuvieron 4,71 g de 4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexanona en forma de un sólido amarillo. 4,67 g de 4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexanona se disolvieron en 28 ml de tetrahidrofurano p.a. Después se añadieron, bajo enfriamiento con hielo y atmósfera de nitrógeno, 34 ml de una solución de cloruro de fenetil-magnesio 1 M en THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de una noche. Para la elaboración, se añadieron 34 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con 40 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 25 ml de agua y se extrajeron tres veces con 40 ml de ácido clorhídrico diluido (5 por ciento en masa) cada una. Los extractos acuosos reunidos se lavaron con 25 ml de dietil éter, se ajustaron a un pH 9 con una disolución de amoníaco (25 por ciento en masa) y se extrajeron tres veces con 40 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. El producto crudo obtenido (6,12 g de una resina amarilla) se cromatografió en gel de sílice con dietil éter/hexano (v/v = 1:1). Se obtuvieron 1,28 g del diastereoisómero apolar de 4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)-1-fenetilciclohexanol. A partir de éste se prepararon 1,30 g del clorhidrato correspondiente tal como se describe en el Ejemplo 4.

Ejemplo 10

Clorhidrato de 4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)-1-fenetilciclohexanol

925 mg de magnesio en 19 ml de dietil éter p.a. se agitaron bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió aproximadamente un tercio de la solución de 4,95 g de cloruro de 4-fluorobencilo en 19 ml de dietil éter p.a. El resto de la solución se añadió gota a gota y sin interrupción después del inicio de la formación de Grignard. Una vez finalizada

ES 2 298 389 T3

la adición, la mezcla se agitó durante otra hora. A continuación se añadió gota a gota una solución de 4,00 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitrilo en 25 ml de dietil éter p.a. y la mezcla de reacción se agitó a lo largo de una noche. Para la elaboración, se añadieron 29 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con 20 ml de agua y 20 ml de una disolución saturada de cloruro sódico. La [8-(4-fluorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina cruda obtenida (5,76 g de un sólido amarillo), sin ninguna purificación adicional, se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente con una mezcla de 14 ml de ácido clorhídrico concentrado (32 por ciento en masa) y 8 ml de agua. A continuación, la mezcla de reacción se lavó primero tres veces con 30 ml de dietil éter cada vez. Después se ajustó a un valor pH 9 bajo enfriamiento con hielo mediante adición de amoniaco acuoso (25 por ciento en masa) y se extrajo tres veces con 40 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. Se obtuvieron 4,70 g de 4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexanona en forma de un sólido amarillo. 4,69 g de 4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)ciclohexanona se disolvieron en 28 ml de tetrahidrofurano p.a. Después se añadieron, bajo enfriamiento con hielo y atmósfera de nitrógeno, 34 ml de una solución de cloruro de fenil-magnesio 1 M en THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de una noche. Para la elaboración, se añadieron 34 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con 40 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 25 ml de agua y se extrajeron tres veces con 40 ml de ácido clorhídrico diluido (5 por ciento en masa) cada vez. Los extractos acuosos reunidos se lavaron con 25 ml de dietil éter, se ajustaron a un pH 9 con una disolución de amoniaco (25 por ciento en masa) y se extrajeron tres veces con 40 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. El producto crudo obtenido (6,40 g de una resina amarilla) se cromatografió en gel de sílice con dietil éter/hexano (v/v = 1:1). Se obtuvieron 1,45 g del diastereoisómero apolar de 4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)-1-fenilciclohexanol. A partir de éste se prepararon 1,44 g del clorhidrato correspondiente tal como se describe en el Ejemplo 4.

Ejemplo 11

Clorhidrato de 4-bencil-4-dimetil-amino-1-[2-(4-fluorofenil)etil]ciclohexanol

A partir de ácido 3-fluorofenilacético se preparó 1-(2-bromoetil)-3-fluorobenceno tal como se describe más arriba para el 1-(2-bromoetil)-2-fluorobenceno.

757 mg de magnesio en 15 ml de tetrahidrofurano p.a. se agitaron bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió aproximadamente un tercio de la solución de 5,69 g de 1-(2-bromoetil)-3-fluorobenceno en 16 ml de tetrahidrofurano p.a. El resto de la solución se añadió gota a gota y sin interrupción después del inicio de la formación de Grignard. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante otra hora. A continuación se añadieron gota a gota 3,60 g de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona disueltos en 16 ml de tetrahidrofurano p.a. y la mezcla de reacción se agitó a lo largo de una noche. Para la elaboración, se añadieron 31 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 40 ml de dietil éter cada una. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 30 ml de agua y se extrajeron tres veces con 40 ml de ácido clorhídrico diluido (5 por ciento en masa) cada vez. Los extractos acuosos reunidos se lavaron con 30 ml de dietil éter, se ajustaron a un pH 9 con una disolución de amoniaco (25 por ciento en masa) y se extrajeron tres veces con 40 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. El producto crudo obtenido (3,96 g) se cromatografió en gel de sílice con dietil éter/hexano (v/v = 1:1). Se obtuvieron 301 mg del diastereoisómero apolar de 4-bencil-4-dimetilamino-1-[2-(4-fluorofenil)etil]ciclohexanol. A partir de éste se prepararon 254 mg del clorhidrato correspondiente tal como se describe en el Ejemplo 4.

Ejemplo 12

Clorhidrato de 4-bencil-4-dimetilamino-1-(2-fluorobencil)ciclohexanol

757 mg de magnesio en 15 ml de dietil éter p.a. se agitaron bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió aproximadamente un tercio de una solución de 4,05 g de cloruro de 2-fluorobencilo en 15 ml de dietil éter p.a. El resto de la solución se añadió gota a gota y sin interrupción después del inicio de la formación de Grignard. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante otra hora. A continuación se añadieron gota a gota 3,60 g de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona disueltos en 40 ml de dietil éter p.a. y la mezcla de reacción se agitó a lo largo de una noche. Para la elaboración, se añadieron 31 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 40 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 30 ml de agua, se extrajeron tres veces con 40 ml de ácido clorhídrico diluido (5 por ciento en masa) cada vez. Los extractos acuosos reunidos se lavaron con 30 ml de dietil éter, se ajustaron a un pH 9 con una disolución de amoniaco (25 por ciento en masa) y se extrajeron tres veces con 40 ml de diclorometano cada una. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. El producto crudo obtenido (5,02 g) se cromatografió en gel de sílice

ES 2 298 389 T3

con dietil éter/hexano (v/v = 1:1). Se obtuvieron 2,44 g del diastereoisómero apolar de 4-bencil-4-dimetilamino-1-(2-fluorobencil)ciclohexanol. A partir de éste se prepararon 2,53 g del clorhidrato correspondiente tal como se describe en el Ejemplo 4.

5 Ejemplo 13

Clorhidrato de 4-(alilmetilamino)-4-bencil-1-fenilciclohexanol

10 Una mezcla de 9 ml de agua, 5,3 ml de ácido clorhídrico (32 por ciento en masa), 8 ml de metanol, 17,5 g de alil metil amina, 8,00 g de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona y 8,0 g de cianuro potásico se agitó durante 65 horas a temperatura ambiente. La suspensión de color blanco amarillento obtenida se extrajo cuatro veces con 25 ml de dietil éter cada vez. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. Se obtuvieron 11,3 g de 8-(alilmetilamino)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo en forma de un líquido marrón claro.

20 A 14,8 ml de una solución de cloruro de bencil-magnesio 2 M en THF se añadió gota a gota, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 3,50 g de 8-(alilmetilamino)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo en 35 ml de tetrahidrofurano p.a. y la mezcla se agitó a lo largo de una noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se añadieron 25 ml de una disolución saturada de cloruro de amonio bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con 25 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. La alil-(8-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)metil-amina cruda obtenida (5,41 g), sin ninguna purificación adicional, se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente con una mezcla de 13 ml de ácido clorhídrico concentrado (32 por ciento en masa) y 7,5 ml de agua. A continuación, la mezcla de reacción se lavó primero tres veces con 50 ml de dietil éter cada vez, después se alcalinizó bajo enfriamiento con hielo mediante adición de hidróxido sódico (32 por ciento en masa) y se extrajo tres veces con 100 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. Se obtuvieron 3,55 g de 4-(alilmetilamino)-4-bencilciclohexanona.

30 A 14,8 ml de una solución de cloruro de fenil-magnesio 1 M en THF se añadió gota a gota, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 3,50 g de 4-(alilmetilamino)-4-bencilciclohexanona en 21 ml de tetrahidrofurano p.a., y la mezcla se agitó a lo largo de una noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se añadieron 19 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 20 ml de agua, se extrajeron tres veces con 20 ml de ácido clorhídrico diluido (5 por ciento en masa) cada vez. Los extractos acuosos reunidos se lavaron con 20 ml de dietil éter, se ajustaron a pH 9 con una disolución de amoníaco (25 por ciento en masa) y se extrajeron tres veces con 50 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. El producto crudo obtenido (4,00 g de una resina marrón) se cromatografió en gel de sílice con dietil éter/hexano (v/v = 1:1). Se obtuvieron 2,04 g del diastereoisómero apolar de 4-(alilmetilamino)-4-bencil-1-fenilciclohexanol. A partir de éste se prepararon 807 mg del clorhidrato correspondiente tal como se describe en el Ejemplo 4.

45 Ejemplo 14

Clorhidrato de 4-bencil-4-dimetilamino-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol

50 757 mg de magnesio en 15 ml de dietil éter p.a. se agitaron bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió aproximadamente un tercio de la solución de 4,05 g de cloruro de 3-fluorobencilo en 15 ml de dietil éter p.a. El resto de la solución se añadió gota a gota y sin interrupción después del inicio de la formación de Grignard. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante otra hora. A continuación se añadieron gota a gota 3,60 g de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona disueltos en 30 ml de dietil éter p.a. y la mezcla de reacción se agitó a lo largo de una noche. Para la elaboración, se añadieron 31 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 40 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 20 ml de agua, se extrajeron tres veces con 40 ml de ácido clorhídrico diluido (5 por ciento en masa) cada vez. Los extractos acuosos reunidos se lavaron con 30 ml de dietil éter, se ajustaron a pH 9 con una disolución de amoníaco (25 por ciento en masa) y se extrajeron tres veces con 40 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. El producto crudo obtenido (4,91 g de una resina amarilla) se cromatografió en gel de sílice con dietil éter/hexano (v/v = 1:1). Se obtuvieron 1,93 g del diastereoisómero apolar de 4-bencil-4-dimetilamino-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol en forma de un sólido blanco. A partir de éste se prepararon 2,09 g del clorhidrato correspondiente tal como se describe en el Ejemplo 4.

65

ES 2 298 389 T3

Ejemplo 15

Clorhidrato de 4-bencil-4-dimetilamino-1-(4-fluorobencil)ciclohexanol

5 757 mg de magnesio en 15 ml de dietil éter p.a. se agitaron bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió aproximadamente un tercio de la solución de 4,05 g de cloruro de 4-fluorobencilo en 15 ml de dietil éter p.a. El resto de la solución se añadió gota a gota y sin interrupción después del inicio de la formación de Grignard. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante otra hora. A continuación se añadieron gota a gota 3,60 g de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona disueltos en 30 ml de dietil éter p.a. y la mezcla de reacción se agitó a lo largo de una noche. Para la
10 elaboración, se añadieron 31 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 40 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 20 ml de agua, se extrajeron tres veces con 40 ml de ácido clorhídrico diluido (5 por ciento en masa) cada una. Los extractos acuosos reunidos se lavaron con 30 ml de dietil éter, se ajustaron a pH 9 con una disolución de amoníaco (25 por ciento en masa) y se extrajeron tres veces con 40 ml de diclorometano cada vez. Los
15 extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. El producto crudo obtenido (5,08 g de una resina amarilla) se cromatografió en gel de sílice con dietil éter/hexano (v/v = 1:1). Se obtuvieron 2,24 g del diastereoisómero apolar de 4-bencil-4-dimetilamino-1-(4-fluorobencil)ciclohexanol en forma de un sólido blanco. A partir de éste se prepararon 2,32 g del clorhidrato correspondiente tal como se describe en el Ejemplo 4.

20

Ejemplo 16

Clorhidrato de 1-bencil-4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexanol

25

925 mg de magnesio en 19 ml de dietil éter p.a. se agitaron bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió aproximadamente un tercio de una solución de 4,95 g de cloruro de 3-fluorobencilo en 19 ml de dietil éter p.a. El resto de la solución se añadió gota a gota y sin interrupción después del inicio de la formación de Grignard. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante otra hora. A continuación se añadió gota a gota una solución de 4,00
30 g de 8-dimetilamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitrilo en 25 ml de dietil éter p.a. y la mezcla de reacción se agitó a lo largo de una noche. Para la elaboración, se añadieron 29 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con 20 ml de agua y 20 ml de una disolución saturada de cloruro sódico. La [8-(3-fluorobencil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il]dimetilamina cruda obtenida (5,75 g de un sólido amarillo), sin ninguna purificación adicional, se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente con una mezcla de 14 ml de ácido clorhídrico concentrado (32 por ciento en masa) y 8 ml de agua. A continuación, la mezcla de reacción se lavó primero tres veces con 30 ml de dietil éter cada vez. Después se ajustó a un valor pH 9 bajo enfriamiento con hielo mediante adición de amoníaco acuoso (25 por ciento en masa) y se extrajo tres veces con 40 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron
40 sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. Se obtuvieron 4,71 g de 4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexanona en forma de un sólido amarillo. 4,67 g de 4-dimetil-amino-4-(3-fluorobencil)-ciclohexanona se sometieron a reacción con una solución de cloruro de bencilmagnesio 1 M en THF análogamente a la preparación del 4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)-1-fenilciclohexanol. Después de una cromatografía en gel de sílice, el diastereoisómero apolar de 1-bencil-4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexanol obtenido se transformó en 261 mg del clorhidrato correspondiente tal como se describe en el
45 Ejemplo 4.

Ejemplo 17

50

Clorhidrato de 4-bencil-1-fenil-4-pirrolidin-1-ilciclohexanol

Una mezcla de 55 ml de agua, 33 ml de ácido clorhídrico (32 por ciento en masa), 50 ml de metanol, 127 ml de pirrolidina, 50,0 g de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona y 50,0 g de cianuro potásico se agitó durante 65 horas
55 a temperatura ambiente. La suspensión de color marrón claro obtenida se extrajo cuatro veces con 50 ml de dietil éter cada vez. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. Se obtuvieron 76,7 g de 8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitrilo en forma de un líquido marrón claro.

60 A 127 ml de una solución de cloruro de bencilmagnesio 2 M en THF se añadió gota a gota, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 40,0 g de 8-pirrolidin-1-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitrilo en 150 ml de tetrahydrofurano p.a. y la mezcla se agitó a lo largo de una noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se añadieron 50 ml de una disolución saturada de cloruro de amonio bajo enfriamiento con hielo. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con 50 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. La 1-(8-bencil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)pirrolidina cruda obtenida (54,0 g de un sólido amarillo), sin ninguna purificación adicional, se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente con una mezcla de 128 ml de ácido clorhídrico concentrado (32 por ciento en masa) y 74 ml de agua. A continuación, la mezcla de reacción se lavó primero tres veces con 50 ml de dietil
65

ES 2 298 389 T3

éter cada vez, después se alcalinizó bajo enfriamiento con hielo mediante adición de hidróxido sódico (32 por ciento en masa) y se extrajo tres veces con 100 ml de diclorometano cada vez. Los extractos de diclorometano reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. Se obtuvieron 40,3 g de 4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexanona.

5 A 23,3 ml de una solución de cloruro de fenetil-magnesio 1 M en THF se añadió gota a gota, bajo atmósfera de nitrógeno y enfriamiento por baño helado, una solución de 4,00 g de 4-bencil-4-pirrolidin-1-ilciclohexanona en 40 ml de tetrahidrofurano p.a., y la mezcla se agitó a lo largo de una noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se añadieron 25 ml de una disolución de cloruro de amonio (20 por ciento en masa) bajo enfriamiento con hielo.
10 Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con 50 ml de dietil éter cada vez. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se liberaron en gran medida de restos de disolventes en vacío. El producto crudo obtenido (6,26 g de un aceite marrón) se cromatografió en gel de sílice con metanol/acetato de etilo (v/v = 1:1). Se obtuvieron 2,48 g del diastereoisómero apolar de 4-bencil-1-fenetil-4-pirrolidin-1-ilciclohexanol. A partir de éste se prepararon 1,98 g del clorhidrato correspondiente tal como se describe en el
15 Ejemplo 4.

Ejemplo 18

20 *4-bencil-4-dimetilamino-1-(1-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanol*

Una solución de N-metilindol (1,50 mg, 3,81 mmol) en THF seco (20 ml) se enfrió a -5°C bajo una corriente de argón. Después se añadió gota a gota *tert*-butil-litio (4,19 mmol, 2,47 ml en una solución de pentano 1,7 M) de tal modo que no se superó una temperatura de reacción de 0°C. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otras dos horas a 0°C. A continuación se añadió gota a gota una solución de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona (3,88 mg, 3,81 mmol) en THF seco (7 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C y a continuación durante cuatro horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a enfriamiento rápido con una disolución saturada de cloruro de amonio (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo cuatro veces con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron y el disolvente se eliminó en vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (v/v = 4:1). Se obtuvieron 456 mg de 4-bencil-4-dimetilamino-1-(1-metil-1H-indol-2-il)ciclohexanol con un punto de fusión de 105 - 107°C.

35 Ejemplo 19

1-benzo[b]tiofen-2-il-4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol

Una solución de benzo[b]tiofeno (1,50 mg, 3,73 mmol) en 20 ml de THF seco se enfrió a -5°C bajo una corriente de argón. A continuación se añadió gota a gota *tert*-butil-litio (4,47 mmol, 2,63 ml de una solución de pentano 1,7 M) de tal modo que no se superó una temperatura de reacción de 0°C. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante dos horas a 0°C. A continuación se añadió gota a gota una solución de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona (3,86 mg, 3,73 mmol) en THF seco (8 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C y a continuación durante cinco horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a enfriamiento rápido con una disolución saturada de cloruro de amonio (30 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo cuatro veces con diclorometano (25 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron y el disolvente se eliminó en vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (v/v = 9:1). Se obtuvieron 517 mg de 1-benzo[b]tiofen-2-il-4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol con un punto de fusión de 128 - 131°C.

50

Ejemplo 20

1-benzo[b]tiofen-3-il-4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol

55 Una solución de 3-bromo-1-benzo[b]tiofeno (1,90 mg, 4,22 mmol) en 30 ml de THF seco se enfrió a -78°C bajo una corriente de argón. A continuación se añadió gota a gota con cuidado *n*-butil-litio (5,07 mmol, 3,17 ml de una solución de hexano al 15 por ciento en masa) de tal modo que no se superó una temperatura de reacción de -75°C. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante dos horas a -78°C. A continuación se añadió gota a gota una solución de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona (977 mg, 4,22 mmol) en dietil éter seco (10 ml) a -78°C. La mezcla se agitó durante cuatro horas a -78°C y a continuación se descongeló lentamente a temperatura ambiente (aproximadamente doce horas). La mezcla de reacción se sometió a enfriamiento rápido con una disolución saturada de cloruro de amonio (30 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo cuatro veces con diclorometano (25 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron y el disolvente se eliminó en vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (v/v = 7:3). Se obtuvieron 324 mg de 1-benzo[b]tiofen-3-il-4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol con un punto de fusión de 158 - 160°C.

65

ES 2 298 389 T3

Ejemplo 21

1-benzofuran-2-il-4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol

5 Una solución de benzo[b]furano (612 mg, 5,12 mmol) en THF seco (40 ml) se enfrió a -8°C bajo una corriente de argón. A continuación se añadió gota a gota *tert*-butil-litio (6,22 mmol, 4,14 ml de una solución de pentano 1,5 M) de tal modo que no se superó una temperatura de reacción de -5°C. A continuación se añadió gota a gota una solución de 4-bencil-4-dimetilaminociclohexanona (1,20 g, 5,18 mmol) en THF seco (10 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante una hora a 0°C y a continuación durante cuatro días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a enfriamiento rápido con una disolución saturada de cloruro de amonio (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo cuatro veces con 30 ml de diclorometano cada vez. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron y el disolvente se eliminó en vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (v/v = 8:2). Se obtuvieron 380 mg de *1-benzofuran-2-il-4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol* con un punto de fusión de 121 - 124°C.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

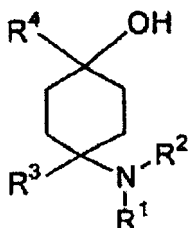
60

65

Ejp. nº	
4	Clorhidrato de 4-bencil-4-dimetilamino-1-fenilciclohexanol
5	Clorhidrato de 4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexanol
6	Clorhidrato de 4-bencil-4-dimetilamino-1-[2-(2-fluorofenil)etil]ciclohexanol
7	Clorhidrato de 4-bencil-4-dimetilamino-1-[2-(4-fluorofenil)etil]ciclohexanol
8	Clorhidrato de 4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)-1-fenilciclohexanol
9	Clorhidrato de 4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)-1-fenilciclohexanol
10	Clorhidrato de 4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)-1-fenilciclohexanol
11	Clorhidrato de 4-bencil-4-dimetilamino-1-[2-(3-fluorofenil)etil]ciclohexanol
12	Clorhidrato de 4-bencil-4-dimetilamino-1-(2-fluorobencil)ciclohexanol
13	Clorhidrato de 4-(alilmetilamino)-4-bencil-1-fenilciclohexanol
14	Clorhidrato de 4-bencil-4-dimetilamino-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol
15	Clorhidrato de 4-bencil-4-dimetilamino-1-(4-fluorobencil)ciclohexanol
16	Clorhidrato de 1-bencil-4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexanol
17	Clorhidrato de 4-bencil-1-fenil-4-pirrolidin-1-ilciclohexanol
18	4-bencil-4-dimetilamino-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)ciclohexanol
19	1-benzo[b]tiofen-2-il-4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol
20	1-benzo[b]tiofen-3-il-4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol
21	1-benzofuran-2-il-4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol

REIVINDICACIONES

1. Derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos de fórmula general I,



I

en la que

R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente entre sí, entre H; alquilo(C_{1-8}) o cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquileno(C_{1-3}); no pudiendo R^1 y R^2 ser iguales a H a la vez;

o los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y significan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$;

seleccionándose R^5 entre H; alquilo(C_{1-8}) o cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquileno(C_{1-3});

R^3 se selecciona entre cicloalquilo(C_{3-8}) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo (C_{3-8}) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C_{1-4}) saturado o insaturado, no ramificado, sustituido o no sustituido;

R^4 se selecciona entre cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ o $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; o $-R^8-L-R^9$;

siendo $Y = O, S$ o H_2 ;

seleccionándose R^6 entre

H; alquilo(C_{1-7}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo(C_{1-6}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

y seleccionándose R^7 entre

H; cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose R^8 entre

arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose L entre

$-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ o $-S(O)_2-$;

seleccionándose R^9 entre

arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

significando el concepto "sustituido" en relación con alquilo y cicloalquilo que como mínimo un grupo hidrógeno (en caso dado varios grupos hidrógeno) se sustituye por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH u OH;

ES 2 298 389 T3

y significando el concepto "sustituido" en relación con arilo y heteroarilo que uno o más grupos hidrógeno se sustituyen por R⁸², OR⁸², un halógeno, un CF₃, un CN, un NO₂, un NR⁸³R⁸⁴, un alquilo(C₁₋₆) (saturado), un alcoxi (C₁₋₆), un cicloalcoxi(C₃₋₈), un cicloalquilo(C₃₋₈) o un alquileno(C₂₋₆);

5 representando el grupo R⁸² H, un grupo alquilo(C₁₋₁₀), preferentemente alquilo(C₁₋₆), un grupo arilo o heteroarilo, o arilo o heteroarilo unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃), saturado o insaturado, o unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₃), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

10 los grupos R⁸³ y R⁸⁴, iguales o diferentes, representan H, un grupo alquilo(C₁₋₁₀), preferentemente alquilo(C₁₋₆), un grupo arilo, heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₃), saturado o insaturado, o unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₃), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

15 o los grupos R⁸³ y R⁸⁴ significan conjuntamente CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁸⁵CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆; y

20 el grupo R⁸⁵ representa H, un grupo alquilo(C₁₋₁₀), preferentemente alquilo(C₁₋₆), un grupo arilo o heteroarilo, o un grupo arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₃), saturado o insaturado, o unido a través de un grupo alquileno(C₁₋₃), no pudiendo estos grupos arilo y heteroarilo estar sustituidos a su vez con grupos arilo o heteroarilo;

25 en caso dado en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvatos, en particular de hidratos.

2. Derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque

30 R¹ y R² se seleccionan, independientemente entre sí, entre H; alquilo(C₁₋₈) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; no pudiendo R¹ y R² ser iguales a H a la vez;

o los grupos R¹ y R² forman juntos un anillo y significan CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ o (CH₂)₃₋₆;

35 seleccionándose R⁵ entre H; alquilo(C₁₋₈) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

preferentemente

40 R¹ y R² se seleccionan, independientemente entre sí, entre H; alquilo(C₁₋₄) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; no pudiendo R¹ y R² ser iguales a H a la vez;

o los grupos R¹ y R² forman juntos un anillo y significan (CH₂)₄₋₅;

45 en particular

R¹ y R² se seleccionan, independientemente entre sí, entre metilo o etilo o los grupos R¹ y R² forman juntos un anillo y significan (CH₂)₅.

50 3. Derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizados** porque

55 R³ se selecciona entre alquilo(C₅₋₆) sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o cicloalquilo(C₅₋₆), fenilo, naftilo, antraceno, tiofenilo, benzotiofenilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, indolilo, indanilo, benzodioxanilo, pirrolilo, pirimidilo o pirazinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₂) saturado y no ramificado;

en particular

60 R³ se selecciona entre fenilo, piridilo, furilo o tiofenilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₂) saturado y no ramificado.

4. Derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque

65 R⁴ se selecciona entre cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o -R⁸-L-R⁹;

preferentemente

R⁴ se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quina-
zolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o -R⁸-L-R⁹;

en particular

R⁴ se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o -R⁸-L-R⁹.

5. Derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según la reivindicación 4, **caracterizados** porque

R⁸ se selecciona entre

indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

L se selecciona entre

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- o -S(O)₂;

y/o R⁹ se selecciona entre

indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quinazolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

preferentemente

R⁸ se selecciona entre

indolilo, benzotiofenilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

L se selecciona entre

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)- o -S(O)₂-;

y/o R⁹ se selecciona entre

indolilo, benzotiofenilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en particular

R⁸ se selecciona entre

indol no sustituido;

L se selecciona entre

-S(O)₂-

y R⁹ se selecciona entre

fenilo no sustituido.

ES 2 298 389 T3

6. Derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque

R^4 se selecciona entre $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ o $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$;

siendo Y = O, S o H₂;

preferentemente

R^4 se selecciona entre $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$ o $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$;

siendo Y = O o S;

en particular

R^4 se selecciona entre $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$ o $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$;

siendo Y = O.

7. Derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según la reivindicación 6, **caracterizados** porque

R^6 se selecciona entre

H; alquilo(C₁₋₄) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o C(O)O-alquilo(C₁₋₄) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

preferentemente

H; alquilo(C₁₋₄) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en particular

H, CH₃ y C₂H₅.

8. Derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según la reivindicación 6, **caracterizados** porque

R^7 se selecciona entre cicloalquilo(C₃₋₈), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

preferentemente

R^7 se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolino, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo o quina, zolinilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

en particular

R^7 se selecciona entre ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

9. Derivados de 4-aminociclohexanol sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizados** porque se seleccionan preferentemente de entre el siguiente grupo:

- 4-bencil-4-dimetilamino-1-fenilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
- 4-dimetilamino-1,4-difenilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
- 4-bencil-4-dimetilamino-1-[2-(2-fluorofenil)etil]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
- 4-bencil-4-dimetilamino-1-[2-(4-fluorofenil)etil]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,

ES 2 298 389 T3

- 4-dimetilamino-4-(2-fluorobencil)-1-fenilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
- 4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)-1-fenilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
- 5 • 4-dimetilamino-4-(4-fluorobencil)-1-fenilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
- 4-bencil-4-dimetil-amino-1-[2-(3-fluorofenil)etil]ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
- 10 • 4-bencil-4-dimetilamino-1-(2-fluorobencil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
- 4-(alilmetilamino)-4-bencil-1-fenilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
- 4-bencil-4-dimetilamino-1-(3-fluorobencil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
- 15 • 4-bencil-4-dimetil-amino-1-(4-fluorobencil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
- 1-bencil-4-dimetilamino-4-(3-fluorobencil)ciclohexanol y el clorhidrato correspondiente o
- 20 • 4-bencil-1-fenil-4-pirrolidin-1-ilciclohexanol y el clorhidrato correspondiente,
- 4-bencil-4-dimetilamino-1-(1-metil-1*H*-indol-2-il)ciclohexanol,
- 1-benzo[b]tiofen-2-il-4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol,
- 25 • 1-benzo[b]tiofen-3-il-4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol,
- 1-benzofuran-2-il-4-bencil-4-dimetilaminociclohexanol.

30 en caso dado en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvatos, en particular de hidratos.

35 10. Medicamento que contiene como mínimo un derivado de 4-aminociclohexanol sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 9, en caso dado en forma de su racemato, de los estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvatos, en particular de hidratos; y que también
40 contiene en caso dado aditivos y/o materiales auxiliares adecuados y/o en caso dado otros principios activos.

45 11. Medicamento según la reivindicación 10, **caracterizado** porque, además de como mínimo un derivado de 4-aminociclohexanol sustituido, también contiene un opioide, preferentemente un opioide fuerte, en particular morfina, o un anestésico, preferentemente hexobarbital o halotano.

50 12. Utilización de un derivado de 4-aminociclohexanol sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 9, en caso dado en forma de sus racematos, de estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvatos, en particular de hidratos; para producir un medicamento para el
tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

55 13. Utilización de un derivado de 4-aminociclohexanol sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 9, en caso dado en forma de sus racematos, de estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de
mezcla; en la forma representada o en forma de sus ácidos o sus bases o en forma de sus sales, en particular de sales fisiológicamente compatibles, o en forma de solvatos, en particular de hidratos; para producir un medicamento para
el tratamiento de estados de ansiedad, estrés y síndromes relacionados con el estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como
60 nootrópico), síndromes de abstinencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o drogas y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migraña, sordera, motilidad intestinal deficiente, trastornos de la conducta alimentaria, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caque-
xia, incontinencia urinaria o como relajante muscular, anticonvulsivo, antitusivo o anestésico o para la administración
conjunta en caso de tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis y/o la
ansiolisis.

65 14. Procedimiento para la preparación de un derivado de 4-aminociclohexanol sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 9, que incluye los siguientes pasos:

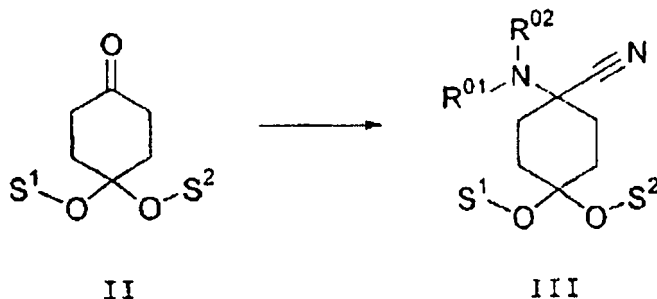
ES 2 298 389 T3

a. una ciclohexano-1,4-diona protegida con los grupos S^1 y S^2 de acuerdo con la fórmula II se somete a reacción en presencia de un compuesto de fórmula $HNR^{01}R^{02}$ con un cianuro, preferentemente cianuro potásico, para obtener un derivado 1-amino-4-oxociclohexanocarbonitrilo N-sustituído de acuerdo con la fórmula III;

5

10

15



20

en caso dado a continuación se acila, alquila o sulfura en el orden deseado y dado el caso de forma reiterada y/o, en caso de compuestos con R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, como mínimo en una ocasión se disocia el grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura y/o, en caso de compuestos con R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$, como mínimo en una ocasión se introduce un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura;

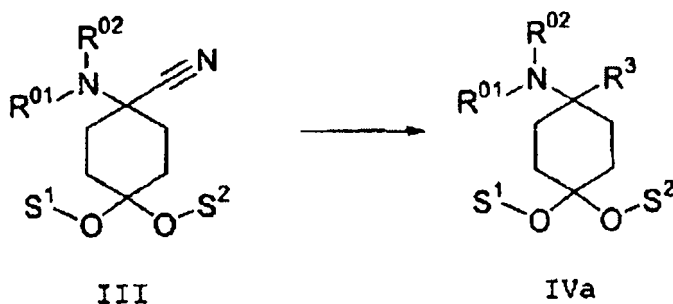
25

b. el aminonitrilo de fórmula III se somete a reacción con reactivos organometálicos, preferentemente reactivos de Grignard o de organo-litio, de fórmula metal- R^3 , con lo que se forma un compuesto de fórmula IVa;

30

35

40



en caso dado, a continuación se acila, alquila o sulfura en el orden deseado y dado el caso de forma reiterada y/o, en caso de compuestos con R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, como mínimo en una ocasión se disocia un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura y/o, en caso de compuestos con R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$, como mínimo en una ocasión se introduce un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura;

45

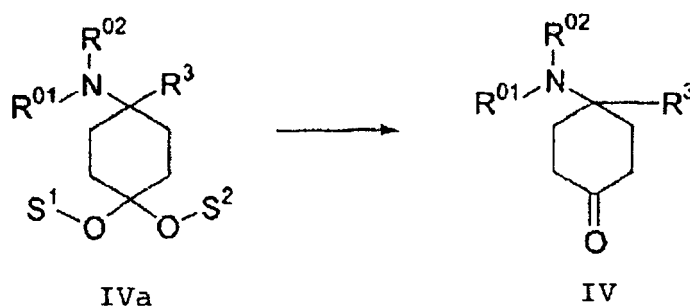
c. se disocian los grupos protectores S^1 y S^2 del compuesto de fórmula IVa según la fórmula III, con lo que se forma un derivado 4-aminociclohexanona 4-sustituído de fórmula IV;

50

55

60

65

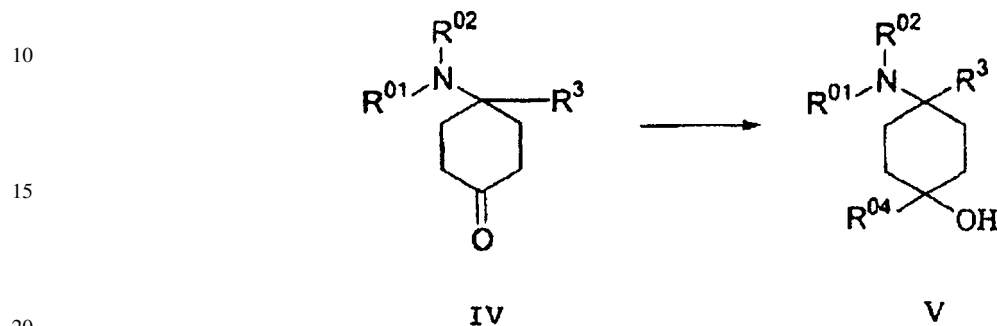


en caso dado, a continuación se acila, alquila o sulfura en el orden deseado y dado el caso de forma reiterada y/o, en caso de compuestos con R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, como mínimo en una ocasión se

ES 2 298 389 T3

disocia un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura y/o, en caso de compuestos con R^{01} y/o R^{02} y/o $R^{06} = H$, como mínimo en una ocasión se introduce un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura;

5 d. el derivado 4-aminociclohexanona 4-sustituido de fórmula IV se somete a reacción con reactivos organometálicos, preferentemente reactivos de Grignard o de organo-litio, de fórmula metal- R^3 , con lo que se forma un compuesto de fórmula V;



25 en caso dado, a continuación se acila, alquila o sulfura en el orden deseado y dado el caso de forma reiterada y/o, en caso de compuestos con R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$ protegido con un grupo protector, como mínimo en una ocasión se disocia un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura y/o, en caso de compuestos con R^{01} y/o R^{02} y/o R^{04} y/o R^{05} y/o $R^{06} = H$, como mínimo en una ocasión se introduce un grupo protector y en caso dado se acila, alquila o sulfura, hasta que se forma un compuesto de la fórmula I;

teniendo R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 el significado indicado en la reivindicación 1; y

30 R^{01} y R^{02} se seleccionan, independientemente entre sí, entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo(C_{1-8}) o cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquileo(C_{1-3});

35 o los grupos R^{01} y R^{02} forman juntos un anillo y significan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{05}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$;

40 seleccionándose R^{05} entre H; H provisto de un grupo protector; alquilo(C_{1-8}) o cicloalquilo(C_{3-8}), en cada caso saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o arilo, cicloalquilo(C_{3-8}) o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, unido a través de un alquileo(C_{1-3});

45 R^{04} se selecciona entre H; H provisto de un grupo protector; cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ o $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; o $-R^8-L-R^9$;

siendo $Y = O, S$ o H_2 ;

50 seleccionándose R^6 entre

H; alquilo(C_{1-7}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido; o $C(O)O$ -alquilo(C_{1-6}) saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose R^7 entre

H; cicloalquilo(C_{3-8}), arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

60 seleccionándose R^8 entre

arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

seleccionándose L entre

65 $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ o $-S(O)_2$;

ES 2 298 389 T3

seleccionándose R^9 entre

arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

5 y S^1 y S^2 se seleccionan, independientemente entre sí, entre grupos protectores o significan conjuntamente un grupo protector, preferentemente monoacetal.

10 15. Procedimiento para la preparación de un derivado de 4-aminociclohexanol sustituido según la reivindicación 14, **caracterizado** porque los grupos protectores de H de R^{01} , R^{02} , R^{04} y/o R^{05} se seleccionan entre alquilo, bencilo o carbamatos, por ejemplo FMOC, Z o Boc.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65