



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 333 110**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01) **A61K 31/445** (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01) **A61K 31/55** (2006.01)
C07D 295/092 (2006.01) **A61P 25/04** (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02796583 .9**

96 Fecha de presentación : **09.12.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1496890**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2005**

54 Título: **Beta-aminoalcoholes sustituidos como medicamentos.**

30 Prioridad: **14.12.2001 DE 101 64 581**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.02.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.02.2010

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

72 Inventor/es: **Uragg, Heinz;**
Maul, Corinna;
Buschmann, Helmut;
Sundermann, Bernd y
Hennies, Hagen-Heinrich

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 333 110 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

Beta-aminoalcoholes sustituidos como medicamentos.

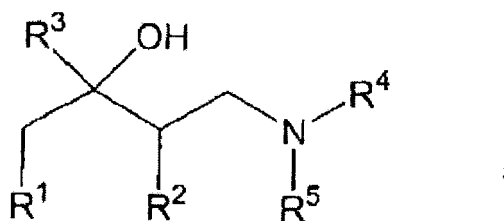
La presente invención se refiere a medicamentos que contienen aminoalcoholes sustituidos y a la utilización de aminoalcoholes sustituidos para la producción de medicamentos, y también a compuestos 2-(aminometil)cicloalcan-1-ol sustituidos y a procedimientos para su preparación.

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

La invención tenía por objetivo poner a disposición nuevos medicamentos para el tratamiento del dolor.

Este objetivo se resuelve según la invención poniendo a disposición medicamentos que contienen los aminoalcoholes de fórmula I, mostrada más abajo, ya que estos medicamentos presentan principalmente un marcado efecto analgésico y pueden ser utilizados para el tratamiento del dolor, como antieméticos y/o nootrópicos (neurotrópico), para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, diarrea, prurito, medicamentos para la dependencia del alcohol y/o de drogas y/o la inflamación, para el tratamiento de depresiones, para aumentar la vigilancia y/o para aumentar la libido.

Por consiguiente, un objeto de la invención consiste en medicamentos que contienen aminoalcoholes de fórmula general I,



en la que

R^1 y R^2 , iguales o diferentes, representan en cada caso un grupo alifático(C_{1-3}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, o forman juntos una cadena $(CH_2)_n$, siendo n un número entero de 2 a 9;

R^3 representa un grupo alifático(C_{1-3}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático(C_{5-6}) saturado o insaturado, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros seleccionado de entre el grupo que incluye pirrolilo, furilo (furanilo), tienilo (tiofenilo), pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piranilo, pudiendo el sistema de anillo correspondiente en caso dado estar sustituido de forma simple o múltiple con halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi y/o un grupo trihaloalquilo y/o estar unido a través de un puente alifático(C_{1-3}) lineal o ramificado, saturado o insaturado;

R^4 y R^5 forman juntos una cadena $(CH_2)_m$, siendo m igual a 6 y pudiendo uno o más grupos CH_2 estar en caso dado sustituidos con oxígeno;

en forma de sus diastereoisómeros, sus enantiómeros y mezcla de los mismos, incluyendo racematos, y también en forma de las bases, sales y solvatos correspondientes, como principios activos; y en caso dado sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles.

Son preferentes aquellos medicamentos que contienen al menos un compuesto de fórmula general I donde

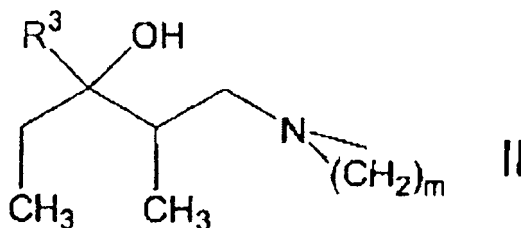
R^1 y R^2 representan en cada caso un grupo metilo o forman juntos una cadena $(CH_2)_n$, siendo n 2, 3, 4, 5 ó 9;

R^3 representa un grupo vinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tiofenilo o un grupo fenilo, pudiendo el grupo ciclohexilo en caso dado estar unido a través de un puente metileno o pudiendo el grupo fenilo en caso dado estar sustituido de forma simple o múltiple con flúor, cloro, un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo metoxi y/o un grupo trifluorometilo y/o en caso dado estar unido a través de un puente alifático(C_{1-3}) lineal saturado o un puente etinilo;

R^4 y R^5 forman juntos una cadena $(CH_2)_m$, siendo m igual a 6.

ES 2 333 110 T3

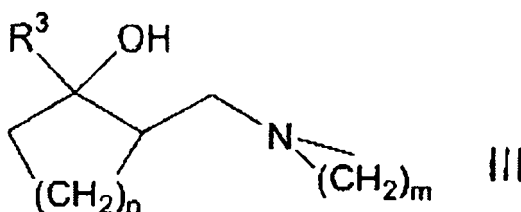
Son especialmente preferentes los medicamentos que contienen al menos un compuesto de fórmula general II



en la que

m es igual a 6.

Son especialmente preferentes los medicamentos que contienen al menos un compuesto de fórmula general III



en la que

n es un número entero de 2 a 9 y m es 6.

Además, son preferentes los medicamentos que contienen al menos un compuesto de fórmula general II o III, en los que

R³ representa un grupo alifático(C₁₋₃) lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático(C₅₋₆) saturado o insaturado, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros seleccionado de entre el grupo que incluye pirrolilo, furilo (furanilo), tienilo (tiofenilo), pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piranilo, pudiendo el sistema de anillo correspondiente en caso dado estar sustituido de forma simple o múltiple con un halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi y/o un grupo trihaloalquilo y/o estar unido a través de un puente alifático(C₁₋₃) lineal o ramificado, saturado o insaturado;

y los demás símbolos tienen el significado arriba mencionado.

Además, son preferentes los medicamentos que contienen al menos un compuesto de fórmula general II o III, en los que

R³ representa un grupo vinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tiofenilo o fenilo, pudiendo el grupo ciclohexilo en caso dado estar unido a través de un puente metileno o pudiendo el grupo fenilo en caso dado estar sustituido de forma simple o múltiple con flúor, cloro, un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo metoxi y/o un grupo trifluorometilo y/o en caso dado estar unido a través de un puente alifático(C₁₋₃) lineal saturado o un puente etinilo;

y los demás símbolos tienen el significado arriba mencionado.

Por “grupo heteroarilo” se entiende un grupo heteroarilo en caso dado sustituido de forma simple o múltiple seleccionado de entre el grupo consistente en pirrolilo, furilo (furanilo), tienilo (tiofenilo), pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piranilo. La unión puede tener lugar a través de cualquier átomo del anillo con capacidad de enlace. Los sustituyentes eventualmente presentes pueden ser iguales o diferentes y estar unidos a cualquier átomo del anillo con capacidad de enlace.

Por “grupo arilo” se entiende un grupo fenilo en caso dado sustituido de forma simple o múltiple. La unión puede tener lugar a través de cualquier átomo del anillo con capacidad de enlace. Los sustituyentes eventualmente presentes pueden ser iguales o diferentes y estar unidos a cualquier átomo del anillo con capacidad de enlace.

ES 2 333 110 T3

Son especialmente preferentes los medicamentos que contienen al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo que incluye

- 5 2-azepan-1-ilmetil-1-fenilciclohexanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-bencilciclohexanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol
- 10 2-azepan-1-ilmetil-1-*o*-tolilciclohexanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-vinilciclohexanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-(4-terc-butilfenil)ciclohexanol
- 15 2-azepan-1-ilmetil-1-ciclopentilciclohexanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-*m*-tolilciclohexanol
- 20 2-azepan-1-ilmetilbiciclohexil-1-ol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-fenetilciclohexanol
- 25 2-azepan-1-ilmetil-1-tiofen-2-ilciclohexanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-(2,4-diclorofenil)ciclohexanol
- 30 2-azepan-1-ilmetil-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-*p*-tolilciclohexanol
- 35 2-azepan-1-ilmetil-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-fenilciclopentanol
- 40 2-azepan-1-ilmetil-1-(4-clorofenil)ciclopentanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-bencilciclopentanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclopentanol
- 45 2-azepan-1-ilmetil-1-*o*-tolilciclopentanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-vinilciclopentanol
- 50 2-azepan-1-ilmetil-1-(4-terc-butilfenil)ciclopentanol
- 2-azepan-1-ilmetilbiciclopentil-1-ol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-*m*-tolilciclopentanol
- 55 2-azepan-1-ilmetil-1-ciclohexilciclopentanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluorofenil)ciclopentanol
- 60 2-azepan-1-ilmetil-1-fenetilciclopentanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-feniletinilciclopentanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-tiofen-2-ilciclopentanol
- 65 2-azepan-1-ilmetil-1-(3-metoxifenil)ciclopentanol
- 2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fenilpropil)ciclopentanol

ES 2 333 110 T3

	2-azepan-1-ilmetil-1- <i>p</i> -tolilciclopentanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(4-metoxifenil)ciclopentanol
5	2-azepan-1-ilmetil-1-fenilcicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-bencilcicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluor-3-metilfenil)cicloheptanol
10	2-azepan-1-ilmetil-1- <i>o</i> -tolilcicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-vinilcicloheptanol
15	2-azepan-1-ilmetil-1-(4-terc-butilfenil)cicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-ciclopentilcicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1- <i>m</i> -tolilcicloheptanol
20	2-azepan-1-ilmetil-1-ciclohexilcicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluorofenil)cicloheptanol
25	2-azepan-1-ilmetil-1-fenetilcicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-feniletinilcicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-tiofen-2-ilcicloheptanol
30	2-azepan-1-ilmetil-1-(2,4-diclorofenil)cicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(3-metoxifenil)cicloheptanol
35	2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fenilpropil)cicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1- <i>p</i> -tolilcicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(4-metoxifenil)cicloheptanol
40	2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fenilpropil)ciclopentanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(2,3-diclorofenil)ciclopentanol
45	2-azepan-1-ilmetil-1-bencilciclododecanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-vinilciclododecanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(4-terc-butilfenil)ciclododecanol
50	2-azepan-1-ilmetil-1-fenetilciclododecanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fenilpropil)ciclododecanol
55	2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(3-clorofenil)ciclohexanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-ciclohexilmetilciclopentanol
60	2-azepan-1-ilmetil-1-(2-cloro-6-fluorobencil)ciclopentanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(2,5-dimetilbencil)ciclopentanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluorobencil)cicloheptanol
65	1-azepan-1-il-3-ciclohexilmetil-2-metil-3-pentanol
	1-azepan-1-il-3-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol

ES 2 333 110 T3

2-azepan-1-ilmetil-1-(3-metoxibencil)cicloheptanol

2-azepan-1-ilmetil-1-(3-metoxibencil)cicloheptanol

2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fluorobencil)ciclopentanol

2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fenilpropil)ciclooctanol.

Los medicamentos según la invención pueden contener los compuestos de fórmula I, preferentemente de fórmula general II o III, en forma de sus enantiómeros, en forma de sus diastereoisómeros o en forma de mezcla de al menos dos de los estereoisómeros arriba mencionados, incluyendo sus racematos.

Preferentemente, los medicamentos según la invención son adecuados para el tratamiento del dolor, como antieméticos y/o nootrópicos (neurotrópicos), para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, diarrea, prurito, medicamento para la dependencia del alcohol y/o drogas y/o para la inflamación, para el tratamiento de depresiones, para aumentar la vigilancia y/o para aumentar la libido. Otro objeto de la invención consiste en la utilización de los aminoalcoholes sustituidos de fórmula general I, preferentemente de fórmula II o III, para la producción de medicamentos para el tratamiento del dolor, y también la utilización de los aminoalcoholes sustituidos de fórmula general I, preferentemente de fórmula II o III, para la producción de medicamentos para el tratamiento de la emesis, enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, diarrea, prurito, medicamentos para la dependencia del alcohol y/o drogas y/o para la inflamación, para el tratamiento de depresiones, para aumentar el estímulo, para aumentar la vigilancia y/o para aumentar la libido, o para la producción de un nootrópico (neurotrópico).

Los medicamentos según la invención se pueden formular y administrar en forma de medicamentos líquidos, semi-sólidos o sólidos, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, pulverizaciones, suspensiones, pastillas, parches, cápsulas, apósitos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles, o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellets o granulados.

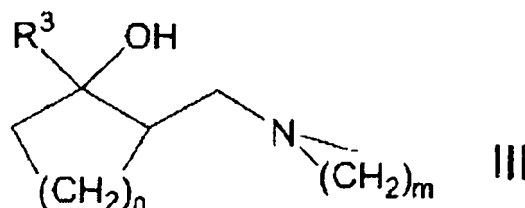
Además de como mínimo un compuesto de fórmula general I, preferentemente de fórmula general II o III, los medicamentos según la invención contienen normalmente otras sustancias auxiliares farmacéuticas fisiológicamente compatibles, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en materiales vehículo, materiales de carga, disolventes, diluyentes, agentes tensioactivos, colorantes, conservantes, disgregantes, agentes de deslizamiento, lubricantes, aromas y aglutinantes.

La selección de las sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles y de la cantidad a utilizar de las mismas depende de la forma de administración del medicamento, es decir, vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y los ojos. Para la administración oral son adecuados preferentemente los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, pellets, gotas, jugos y jarabes; para la administración parenteral, tópica y por inhalación las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y los aerosoles. Los compuestos de fórmula general I, preferentemente de fórmula general II o III, en un depósito en forma disuelta o en un parche, en caso dado añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea.

La preparación de los medicamentos según la invención tiene lugar con ayuda de los medios, dispositivos, métodos y procedimientos habituales y conocidos por los especialistas, tal como se describen, por ejemplo, en A.R. Gennaro (Editores), Remington's Pharmaceutical Sciences, 17 Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular volumen 8, capítulos 76 a 93. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de esta exposición.

La cantidad del compuesto correspondiente de fórmula general I, preferentemente de fórmula general II o III, que se ha de administrar a los pacientes es variable y depende por ejemplo del peso o la edad del paciente y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran entre 0,005 y 500 mg/kg, preferentemente entre 0,05 y 5 mg/kg de peso corporal del paciente, de al menos un compuesto de fórmula general I, preferentemente de fórmula general II o III.

Otro objeto de la invención consiste en compuestos 2-(aminometil)cicloalcan-1-ol de fórmula general III,



en la que

n es un número entero de 2 a 9 y m es igual a 6 en las siguientes combinaciones,

n	m
2	6
3	6
4	6
5	6
9	6

pudiendo uno o más grupos CH_2 de la cadena $(\text{CH}_2)_m$ ser sustituidos en caso dado por oxígeno;

R^3 representa un grupo alifático(C_{1-3}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático(C_{5-6}) saturado o insaturado, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros seleccionado de entre el grupo que incluye pirrolilo, furilo (furanilo), tienilo (tiofenilo), pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piranilo, pudiendo el sistema de anillo correspondiente en caso dado estar sustituido de forma simple o múltiple con un halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi y/o un grupo trihaloalquilo y/o estar unido a través de un puente alifático(C_{1-3}) lineal o ramificado, saturado o insaturado;

en forma de sus diastereoisómeros puros, sus enantiómeros puros y mezclas de los mismos, incluyendo sus racematos, y también en forma de las bases, sales y solvatos correspondientes.

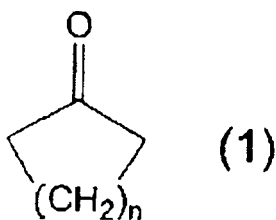
Son preferentes los compuestos de fórmula general III en los que

R^3 representa un grupo vinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tiofenilo o fenilo, pudiendo el grupo ciclohexilo en caso dado estar unido a través de un puente metileno o pudiendo el grupo fenilo en caso dado estar sustituido de forma simple o múltiple con flúor, cloro, un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo metoxi y/o un grupo trifluorometilo y/o en caso dado estar unido a través de un puente alifático(C_{1-3}) lineal saturado o un puente etinilo;

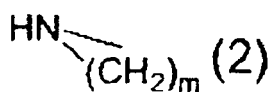
y los demás símbolos tienen el significado arriba mencionado.

Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de los compuestos según una de las reivindicaciones 10-11, caracterizado porque

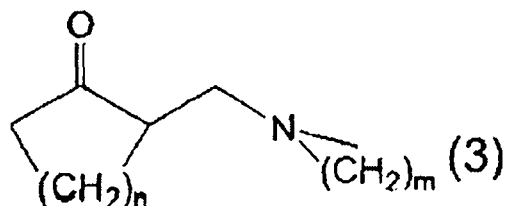
A. una cetona de fórmula (1), en la que n tiene el significado mencionado en la reivindicación 10,



se somete a reacción con paraformaldehído y una amina cíclica de fórmula (2), en la que m tiene el significado mencionado en la reivindicación 10,



según una reacción de Mannich, en un disolvente adecuado, preferentemente en etanol añadiendo ácido clorhídrico o en ácido acético, bajo calentamiento, y a continuación se procesa la mezcla de reacción, se aísla el producto de fórmula (3) y en caso dado se purifica;



o

B. un compuesto de fórmula (3) se somete a reacción con un compuesto de Grignard o con un compuesto de organo-litio de fórmulas R^3MgCl , R^3MgBr , R^3MgI , MgR^3_2 o LiR^3 , teniendo R^3 el significado mencionado en la reivindicación 10, en un disolvente adecuado, preferentemente en dietil éter o tetrahidrofurano, y a continuación se procesa la mezcla de reacción, se aísla el producto de fórmula general I y en caso dado se purifica.

Los compuestos de partida utilizados se pueden adquirir en el mercado o se pueden obtener de acuerdo con métodos habituales conocidos por los especialistas.

Los especialistas conocen las reacciones por la literatura.

Los disolventes y las condiciones de reacción utilizados para cada etapa de procedimiento corresponden a los disolventes y las condiciones de reacción habituales para este tipo de reacciones.

Las bases libres de cada uno de los compuestos de fórmula general III según la invención se pueden transformar en las sales fisiológicamente compatibles correspondientes mediante reacción con un ácido inorgánico u orgánico, preferentemente con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, *p*-toluensulfónico, carbónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico o aspártico. Las sales formadas consisten, entre otras, en clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, formiatos, acetatos, oxalatos, succinatos, tartratos, fumaratos, citratos y glutaminatos.

Las bases libres de cada uno de los compuestos de fórmula general III según la invención se pueden transformar en los clorhidratos correspondientes mezclando los compuestos de fórmula general I según la invención, como bases libres, disueltos en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo 2-butanona (metil etil cetona), con cloruro de trimetilsililo (TMSCl). También se pueden transformar correspondientemente en los bromhidratos.

Los hidratos se pueden formar por cristalización a partir de una solución acuosa.

Cuando, después del procedimiento de preparación según la invención, los compuestos de fórmula general III según la invención se obtienen en forma de sus racematos o de otras mezclas de sus diferentes enantiómeros y/o diastereoisómeros, éstos se pueden separar y en caso dado aislar mediante los procedimientos habituales conocidos por los especialistas. Como ejemplos se mencionan: procedimientos de separación cromatográficos, en particular procedimientos de cromatografía líquida bajo presión normal o presión elevada, preferentemente procedimientos MPLC y HPLC, y procedimientos de cristalización fraccionada. En este contexto se pueden separar entre sí principalmente los enantiómeros individuales, por ejemplo de sales diastereoisoméricas formadas, mediante HPLC en fase quiral o mediante cristalización con ácidos quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canforsulfónico.

Los compuestos de fórmula general III según la invención son toxicológicamente inocuos y, por consiguiente, son adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos.

Ejemplos

Síntesis

Reacción de Mannich

Un equivalente del clorhidrato de amina, 1-1,5 equivalentes de cetona y 1-1,2 equivalentes de paraformaldehído en 8-10 equivalentes de ácido acético se calentaron a 95-98°C durante 15-20 minutos bajo agitación. A continuación, el ácido acético se retiró con cuidado por destilación en vacío y el medio de reacción se mezcló con acetona o sucesivamente con acetona y diisopropil éter. El compuesto de Mannich precipitó como un clorhidrato en forma cristalina.

En algunos casos, la reacción de Mannich se pudo llevar a cabo en etanol, mezclado con unas gotas de ácido clorhídrico concentrado, bajo reflujo a lo largo de varias horas (normalmente de 5 a 7 horas).

La purificación adicional del compuesto de Mannich, en caso necesario, se llevó a cabo mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo como agente eluyente.

ES 2 333 110 T3

Reacción de Grignard

En un recipiente de reacción desgasificado y enfriado a -10°C , bajo gas inerte se introdujo el compuesto de Mannich disuelto en THF ($400\ \mu\text{l}$, $0,5\text{M}$). A continuación, se añadieron bajo agitación 2 equivalentes del reactivo de Grignard u organo-litio preparado en THF o dietil éter ($800\ \mu\text{l}$, $0,5\text{M}$). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tres horas después, la mezcla se enfrió de nuevo a -10°C y se hidrolizó con una disolución de cloruro de amonio.

La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo y se concentró en vacío a 40°C .

Para la caracterización del producto se registró un ESI-MS.

Datos biológicos

Análisis de la inhibición de la reabsorción de noradrenalina (inhibición de la reabsorción de NA)

Los compuestos según la invención son inhibidores de la reabsorción de NA.

Para poder realizar estos estudios *in vitro* se aislaron sinaptosomas frescos de áreas cerebrales de rata. En cada caso se utilizó la llamada "fracción P_2 ", que se preparó de acuerdo con las instrucciones de Gray y Whittaker (E.G. Gray y V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88). Para la reabsorción de NA, estas partículas vesiculares se aislaron de hipotálamo de cerebros de ratas macho.

Para la proteína transportadora de NA se calcularon los siguientes datos de referencia:

Reabsorción de NA: $K_m = 0,32 \pm 0,11\ \mu\text{M}$

(En cada caso $N = 4$, es decir, valores medios $\pm$ EEM de 4 series de ensayos independientes realizados en ensayos triples paralelos).

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

Se determinó la inhibición de la reabsorción de NA de compuestos seleccionados. Los valores se determinaron a una concentración de ensayo de $10^{-5}\ \text{M}$.

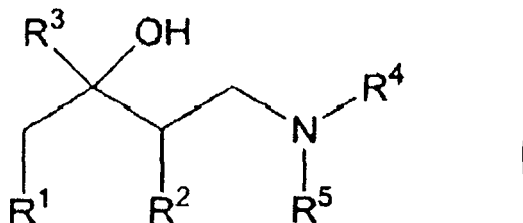
Ejemplo	Reabsorción de NA (% inhibición)
2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol	54
2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol	52
2-azepan-1-ilmetil-1-fenetilciclohexanol	70
2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol	77
2-azepan-1-ilmetil-1- <i>p</i> -tolilciclohexanol	64
2-azepan-1-ilmetil-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol	58
2-azepan-1-ilmetil-1-(4-clorofenil)ciclopentanol	80
2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclopentanol	73
2-azepan-1-ilmetil-1- <i>m</i> -tolilciclopentanol	59
2-azepan-1-ilmetil-1-fenetilciclopentanol	92
2-azepan-1-ilmetil-1-feniletinilciclopentanol	99
2-azepan-1-ilmetil-1-tiofen-2-ilciclopentanol	51
2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fenilpropil)ciclopentanol	59
2-azepan-1-ilmetil-1- <i>p</i> -tolilciclopentanol	70
2-azepan-1-ilmetil-1-(4-metoxifenil)ciclopentanol	58

ES 2 333 110 T3

Ejemplo	Reabsorción de NA (% inhibición)
2-azepan-1-ilmetil-1-fenilcicloheptanol	52
2-azepan-1-ilmetil-1-bencilcicloheptanol	55
2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluor-3-metilfenil)cicloheptanol	63
2-azepan-1-ilmetil-1-fenetilcicloheptanol	87
2-azepan-1-ilmetil-1- <i>p</i> -tolilcicloheptanol	58
2-azepan-1-ilmetil-1-(4-metoxifenil)cicloheptanol	58

REIVINDICACIONES

1. Medicamentos que contienen al menos un aminoalcohol de fórmula general I,



donde

R^1 y R^2 , iguales o diferentes, representan en cada caso un grupo alifático(C_{1-3}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, o forman juntos una cadena $(CH_2)_n$, siendo n un número entero de 2 a 9;

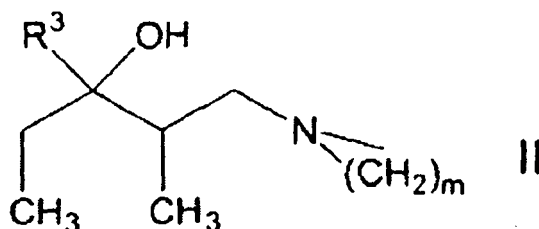
R^3 representa un grupo alifático(C_{1-3}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático(C_{5-6}) saturado o insaturado, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros seleccionado de entre el grupo que incluye pirrolilo, furilo (furanilo), tienilo (tiofenilo), pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piranilo, pudiendo el sistema de anillo correspondiente en caso dado estar sustituido de forma simple o múltiple con halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi y/o un grupo trihaloalquilo y/o estar unido a través de un puente alifático(C_{1-3}) lineal o ramificado, saturado o insaturado;

R^4 y R^5 forman juntos una cadena $(CH_2)_m$, siendo m igual a 6 y pudiendo uno o más grupos CH_2 estar en caso dado sustituidos con oxígeno;

en forma de sus diastereoisómeros, sus enantiómeros y mezcla de los mismos, incluyendo racematos, y también en forma de las bases, sales y solvatos correspondientes, como principios activos; y en caso dado sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles.

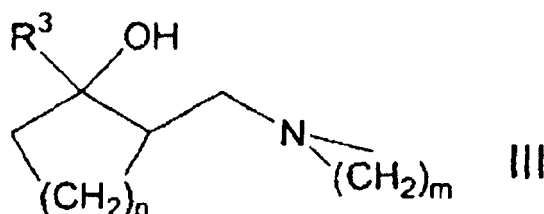
2. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizados** porque R^1 y R^2 representan en cada caso un grupo metilo o forman juntos una cadena $(CH_2)_n$, siendo n igual a un 2, 3, 4, 5 ó 9; R^3 representa un grupo vinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tiofenilo o un grupo fenilo, pudiendo el grupo ciclohexilo en caso dado estar unido a través de un puente metileno o pudiendo el grupo fenilo en caso dado estar sustituido de forma simple o múltiple con flúor, cloro, un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo metoxi y/o un grupo trifluorometilo y/o en caso dado estar unido a través de un puente alifático(C_{1-3}) lineal saturado o un puente etinilo; R^4 y R^5 forman juntos una cadena $(CH_2)_m$, siendo m igual a 6.

3. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1 correspondiente a la fórmula general II,



en la que m es igual a 6.

4. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1 correspondiente a la fórmula general III,



en la que n es igual a un número entero de 2 a 9 y m es igual a 6.

5. Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 3 ó 4, **caracterizado** porque R^3 representa un grupo alifático(C_{1-3}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático(C_{5-6}) saturado o insaturado, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros seleccionado de entre el grupo que incluye pirrolilo, furilo (furanilo), tienilo (tiofenilo), pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piranilo, pudiendo el sistema de anillo correspondiente en caso dado estar sustituido de forma simple o múltiple con halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi y/o un grupo trihaloalquilo y/o estar unido a través de un puente alifático(C_{1-3}) lineal o ramificado, saturado o insaturado.

6. Medicamento que contiene al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 3 y 4, **caracterizado** porque R^3 representa un grupo vinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tiofenilo o un grupo fenilo, pudiendo el grupo ciclohexilo en caso dado estar unido a través de un puente metileno o pudiendo el grupo fenilo en caso dado estar sustituido de forma simple o múltiple con flúor, cloro, un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo metoxi y/o un grupo trifluorometilo y/o en caso dado estar unido a través de un puente alifático(C_{1-3}) lineal saturado o un puente etinilo.

7. Medicamento que contiene al menos un aminoalcohol sustituido según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que incluye

2-azepan-1-ilmetil-1-fenilciclohexanol

2-azepan-1-ilmetil-1-bencilciclohexanol

2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclohexanol

2-azepan-1-ilmetil-1-*o*-tolilciclohexanol

2-azepan-1-ilmetil-1-vinilciclohexanol

2-azepan-1-ilmetil-1-(4-terc-butilfenil)ciclohexanol

2-azepan-1-ilmetil-1-ciclopentilciclohexanol

2-azepan-1-ilmetil-1-*m*-tolilciclohexanol

2-azepan-1-ilmetilbiciclohexil-1-ol

2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluorofenil)ciclohexanol

2-azepan-1-ilmetil-1-fenetilciclohexanol

2-azepan-1-ilmetil-1-tiofen-2-ilciclohexanol

2-azepan-1-ilmetil-1-(2,4-diclorofenil)ciclohexanol

2-azepan-1-ilmetil-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol

2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fenilpropil)ciclohexanol

2-azepan-1-ilmetil-1-*p*-tolilciclohexanol

2-azepan-1-ilmetil-1-(4-metoxifenil)ciclohexanol

2-azepan-1-ilmetil-1-fenilciclopentanol

ES 2 333 110 T3

	2-azepan-1-ilmetil-1-(4-clorofenil)ciclopentanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-bencilciclopentanol
5	2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluor-3-metilfenil)ciclopentanol
	2-azepan-1-ilmetil-1- <i>o</i> -tolilciclopentanol
10	2-azepan-1-ilmetil-1-vinilciclopentanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(4-terc-butilfenil)ciclopentanol
	2-azepan-1-ilmetilbiciclopentil-1-ol
15	2-azepan-1-ilmetil-1- <i>m</i> -tolilciclopentanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-ciclohexilciclopentanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluorofenil)ciclopentanol
20	2-azepan-1-ilmetil-1-fenetilciclopentanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-feniletinilciclopentanol
25	2-azepan-1-ilmetil-1-tiofen-2-ilciclopentanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(3-metoxifenil)ciclopentanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fenilpropil)ciclopentanol
30	2-azepan-1-ilmetil-1- <i>p</i> -tolilciclopentanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(4-metoxifenil)ciclopentanol
35	2-azepan-1-ilmetil-1-fenilcicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-bencilcicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluor-3-metilfenil)cicloheptanol
40	2-azepan-1-ilmetil-1- <i>o</i> -tolilcicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-vinilcicloheptanol
45	2-azepan-1-ilmetil-1-(4-terc-butilfenil)cicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-ciclopentilcicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1- <i>m</i> -tolilcicloheptanol
50	2-azepan-1-ilmetil-1-ciclohexilcicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluorofenil)cicloheptanol
55	2-azepan-1-ilmetil-1-fenetilcicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-feniletinilcicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-tiofen-2-ilcicloheptanol
60	2-azepan-1-ilmetil-1-(2,4-diclorofenil)cicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1-(3-metoxifenil)cicloheptanol
65	2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fenilpropil)cicloheptanol
	2-azepan-1-ilmetil-1- <i>p</i> -tolilcicloheptanol

ES 2 333 110 T3

2-azepan-1-ilmetil-1-(4-metoxifenil)cicloheptanol

2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fenilpropil)ciclopentanol

5 2-azepan-1-ilmetil-1-(2,3-diclorofenil)ciclopentanol

2-azepan-1-ilmetil-1-bencilciclododecanol

2-azepan-1-ilmetil-1-vinilciclododecanol

10 2-azepan-1-ilmetil-1-(4-terc-butilfenil)ciclododecanol

2-azepan-1-ilmetil-1-fenilciclododecanol

15 2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fenilpropil)ciclododecanol

2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fluorofenil)ciclohexanol

2-azepan-1-ilmetil-1-(3-clorofenil)ciclohexanol

20 2-azepan-1-ilmetil-1-ciclohexilmetilciclopentanol

2-azepan-1-ilmetil-1-(2-cloro-6-fluorobencil)ciclopentanol

25 2-azepan-1-ilmetil-1-(2,5-dimetilbencil)ciclopentanol

2-azepan-1-ilmetil-1-(4-fluorobencil)cicloheptanol

1-azepan-1-il-3-ciclohexilmetil-2-metil-3-pentanol

30 1-azepan-1-il-3-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol

2-azepan-1-ilmetil-1-(3-metoxibencil)cicloheptanol

35 2-azepan-1-ilmetil-1-(3-metoxibencil)cicloheptanol

2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fluorobencil)ciclopentanol

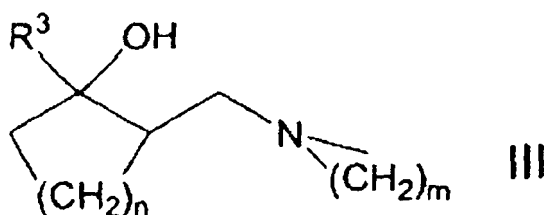
2-azepan-1-ilmetil-1-(3-fenilpropil)ciclooctanol.

40 en forma de sus diastereoisómeros, sus enantiómeros y mezclas de los mismos, incluyendo sus racematos, y también en forma de las bases, sales y solvatos correspondientes; y en caso dado sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles.

45 8. Utilización de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1-7 para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor.

50 9. Utilización de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1-7 para la producción de un medicamento para el tratamiento la emesis, enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, diarrea, prurito, medicamentos para la dependencia del alcohol y/o drogas y/o para la inflamación, para el tratamiento de depresiones, para aumentar el estímulo, para aumentar la vigilancia y/o para aumentar la libido, o para la producción de un nootrópico (neurotrópico).

55 10. Compuestos 2-(aminometil)cicloalcan-1-ol de fórmula general III,



en la que

n es un número entero de 2 a 9 y m es igual a 6 en las siguientes combinaciones,

n	m
2	6
3	6
4	6
5	6
9	6

pudiendo uno o más grupos CH_2 de la cadena $(\text{CH}_2)_m$ ser sustituidos en caso dado por oxígeno;

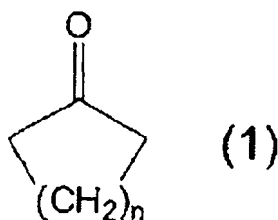
R^3 representa un grupo alifático(C_{1-3}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático(C_{5-6}) saturado o insaturado, un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros seleccionado de entre el grupo que incluye pirrolilo, furilo (furanilo), tienilo (tiofenilo), pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piranilo, pudiendo el sistema de anillo correspondiente en caso dado estar sustituido de forma simple o múltiple con halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi y/o un grupo trihaloalquilo y/o estar unido a través de un puente alifático(C_{1-3}) lineal o ramificado, saturado o insaturado;

en forma de sus diastereoisómeros puros, sus enantiómeros puros y mezclas de los mismos, incluyendo sus racematos, y también en forma de las bases, sales y solvatos correspondientes.

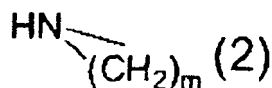
11. Compuestos según la reivindicación 10, **caracterizados** porque R^3 representa un grupo vinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tiofenilo o un grupo fenilo, pudiendo el grupo ciclohexilo en caso dado estar unido a través de un puente metileno o pudiendo el grupo fenilo en caso dado estar sustituido de forma simple o múltiple con flúor, cloro, un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo metoxi y/o un grupo trifluorometilo y/o en caso dado estar unido a través de un puente alifático(C_{1-3}) lineal saturado o un puente etinilo.

12. Procedimiento para la preparación de compuestos según una de las reivindicaciones 10-11, **caracterizado** porque

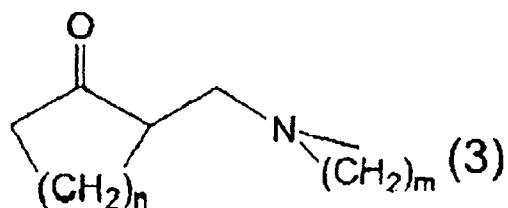
A. una cetona de fórmula (1), en la que n tiene el significado mencionado en la reivindicación 10,



se somete a reacción con paraformaldehído y una amina cíclica de fórmula (2), en la que m tiene el significado mencionado en la reivindicación 10,



según una reacción de Mannich, en un disolvente adecuado, preferentemente en etanol añadiendo ácido clorhídrico o en ácido acético, bajo calentamiento, y a continuación se procesa la mezcla de reacción, se aísla el producto de fórmula (3) y en caso dado se purifica;



o

- B. un compuesto de fórmula (3) se somete a reacción con un compuesto de Grignard o con un compuesto de organo-litio de fórmulas R^3MgCl , R^3MgBr , R^3MgI , MgR^3_2 o LiR^3 , teniendo R^3 el significado mencionado en la reivindicación 10, en un disolvente adecuado, preferentemente en dietil éter o tetrahidrofurano, y a continuación se procesa la mezcla de reacción, se aísla el producto de fórmula general I y en caso dado se purifica.