



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 275 740**

51 Int. Cl.:
C07D 211/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01978339 .8**

86 Fecha de presentación : **05.09.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1315700**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.06.2003**

54 Título: **4-fenil-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinas sustituidas.**

30 Prioridad: **08.09.2000 DE 100 44 649**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

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

72 Inventor/es: **Chizh, Boris;**
Sattlegger, Michael;
Hinze, Claudia;
Sundermann, Bernd;
Kerwer-Thomas, Angelika y
Henn, Gisela

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 275 740 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).

ES 2 275 740 T3

DESCRIPCIÓN

4-fenil-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinas sustituidas.

5 La invención se refiere a 4-fenil-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que las contienen y a la utilización de estas sustancias para la producción de medicamentos.

10 El dolor es uno de los síntomas clínicos básicos. Existe una necesidad mundial de terapias contra el dolor eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento satisfactorio para el paciente y selectivo de estados de dolor crónico y no crónico, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se pone en evidencia por la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre nocicepción. Por ejemplo, en J. Med. Chem. 1981, 24, 496 - 499 y *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 44 (II), nº 10 (1994), 1141 - 1144, se dan a conocer derivados de fenciclidina con efectos analgésicos.

15 El documento WO 00/06545 proporciona compuestos que presentan una alta afinidad por el receptor de nociceptina ORL-1 y que también son adecuados para luchar contra el dolor.

20 Los opioides clásicos, por ejemplo la morfina, son eficaces para la terapia del dolor fuerte a muy fuerte. Sin embargo, presentan efectos secundarios no deseados, entre ellos depresión respiratoria, vómitos, sedación, estreñimiento y desarrollo de tolerancia. Además, son poco eficaces en caso de dolores neuropáticos o incidentales, padecidos frecuentemente, en particular, por pacientes con tumores.

25 El clorhidrato de tramadol, (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol, ocupa una posición especial entre los analgésicos de efecto central, dado que este principio activo provoca una fuerte inhibición del dolor sin los conocidos efectos secundarios de los opioides (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 33 (1993)).

30 Mediante el desarrollo de la técnica de pinzamiento zonal (*patch-clamp*) se han adquirido conocimientos sobre la importancia fisiológica de sustancias selectivas de los canales iónicos. En este contexto es especialmente importante el canal de iones de NMDA: a través de él se desarrolla una parte esencial de la comunicación sináptica. A través de este canal iónico se controla el intercambio de iones calcio entre una célula neuronal y su entorno. Mediante la técnica de pinzamiento zonal o *patch-clamp* se ha podido demostrar el efecto como antagonistas de NMDA en la entrada de iones calcio al interior de la célula.

35 En el estado no activado, los canales iónicos de NMDA están cerrados, en cada caso, por iones magnesio asilados que se encuentran en el interior del canal y que no pueden atravesarlo debido a su tamaño. En el estado activado, los iones calcio y sodio, más pequeños, pueden atravesarlo. El sitio de unión (+)-MK801 del canal iónico de NMDA (receptor NMDA ionotrópico) también se encuentra en el interior de estas proteínas de membrana. Algunas sustancias con efecto antagonista de NMDA, como la fenciclidina (PCP), la cetamina o MK801, poseen este sitio de unión (denominado "*channelblocker*", bloqueante de canal) y en consecuencia cierran el canal iónico de NMDA correspondiente.

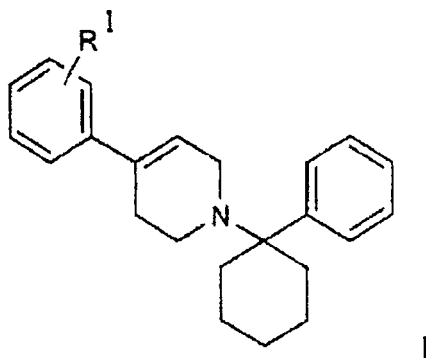
45 Los canales iónicos de NMDA representan un papel importante en muchos procesos fisiológicos y patofisiológicos, por ejemplo en caso de epilepsia, esquizofrenia, enfermedades neurodegenerativas, en particular de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, isquemias e infartos cerebrales, psicosis debidas a un alto nivel de aminoácidos, edemas cerebrales, estados carenciales del sistema nervioso central, principalmente en caso de hipoxias y anoxias, demencia por SIDA, encefalomiелitis, síndrome de Tourette, asfixia perinatal y tinnitus.

50 El objetivo que servía de base a la invención consistía en poner a disposición sustancias con efecto analgésico que fueran adecuadas para el tratamiento del dolor fuerte, en particular para el tratamiento de dolores crónicos y neuropáticos. En este contexto debían presentar tanto un efecto μ -agonista como NMDA-antagonista. Además, estos principios activos debían producir los menores efectos secundarios posibles de los analgésicos basados en opioides como náuseas, vómitos, dependencia, depresión respiratoria, estreñimiento.

55 De acuerdo con la invención, este objetivo se consigue mediante las 4-fenil-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinas sustituidas de fórmula general I, que son compuestos que presentan un marcado efecto analgésico.

60 Por consiguiente, un objeto de la invención consiste en 4-fenil-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinas sustituidas de fórmula general I,

65



15 donde R¹ significa alquilo(C₁-C₅) (ramificado o no ramificado), halógeno (excepto 4-Cl), O-alquilo(C₁-C₅) (ramificado o no ramificado), S-alquilo(C₁-C₅) (ramificado o no ramificado),

y/o sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

20 En los compuestos preferentes, R¹ significa metilo, cloro (excepto en posición 4), flúor, metoxi o metilsulfanilo.

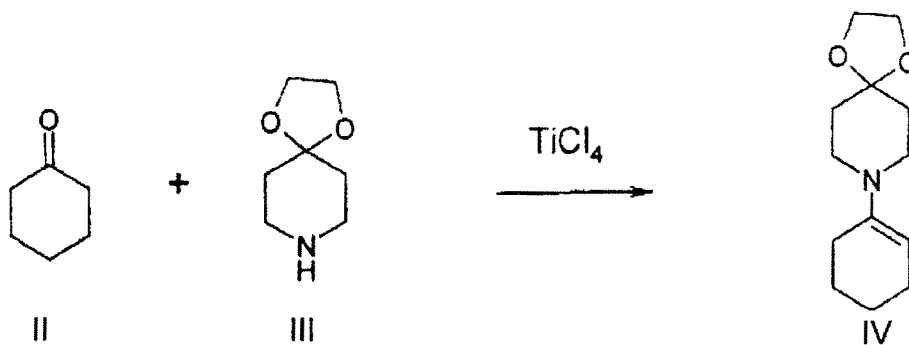
Las siguientes 4-fenil-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinas sustituidas son especialmente preferentes:

- 25
- 4-(2-fluorofenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente (1);
 - 4-(3-fluorofenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente (2);
 - 4-(4-fluorofenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente (3);
 - 30 - 4-(2-metoxifenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente (4);
 - 4-(3-metoxifenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente (5);
 - 4-(4-metoxifenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente (6);
 - 35 - 4-(2-metilfenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente (7);
 - 4-(3-metilfenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente (8);
 - 40 - 4-(4-metilfenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente (9);
 - 4-(2-metilsulfanilfenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente (10);
 - 4-(2-clorofenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente (11).

45 Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de 4-fenil-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinas sustituidas de fórmula general I donde R¹ puede presentar diferentes sustituciones.

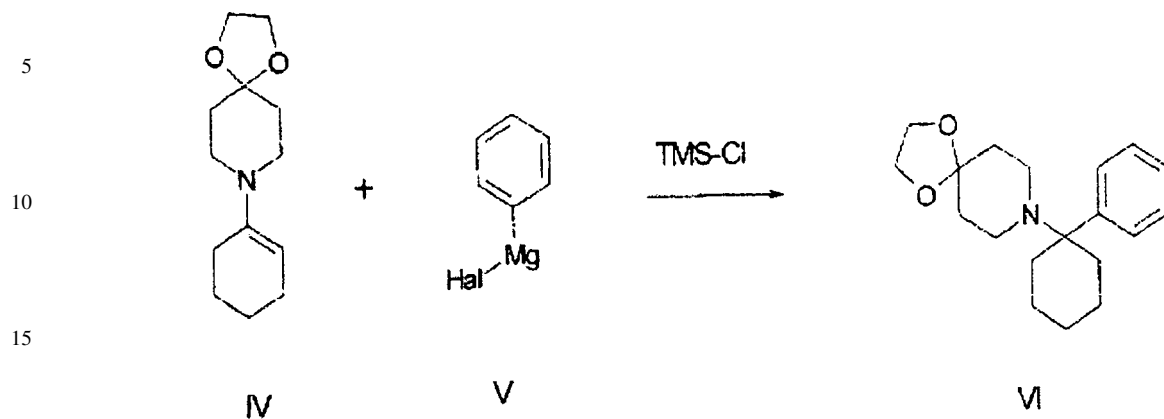
La preparación de los compuestos según la invención se realiza en los pasos siguientes.

50 A partir de ciclohexanona II y de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano III se forma la enamina IV.

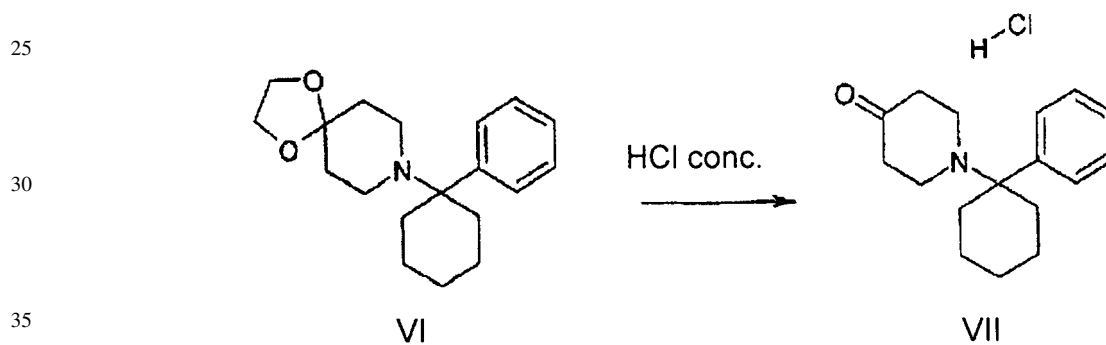


ES 2 275 740 T3

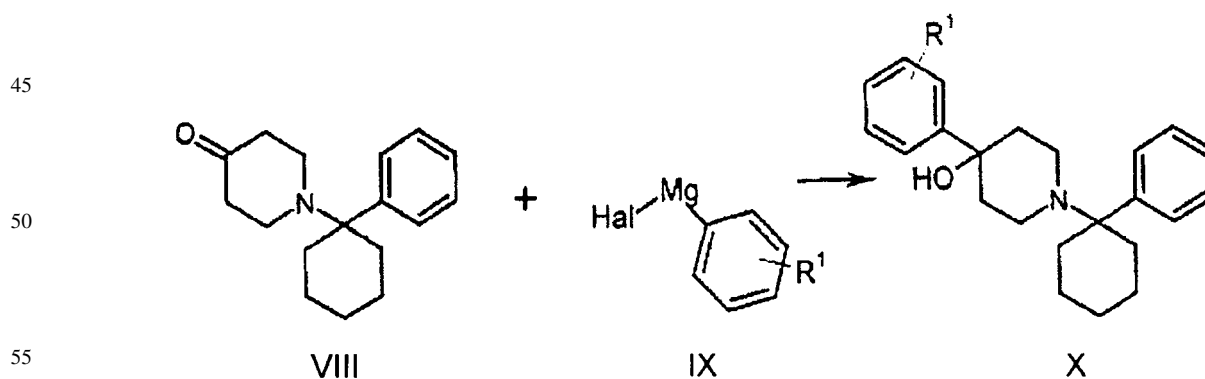
La enamina IV se somete a reacción directamente con un haluro de fenil-magnesio V para obtener la amina VI:



La amina VI se hidroliza en otro paso y VII precipita en forma de clorhidrato.

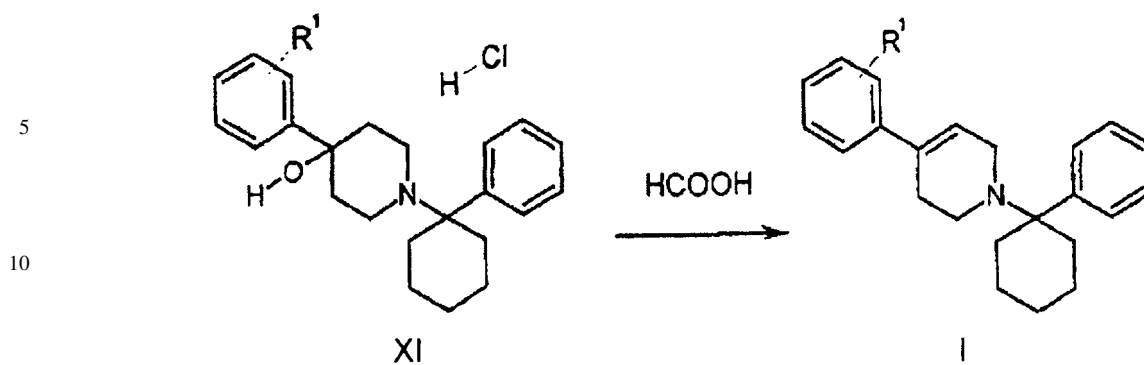


Después de liberar el clorhidrato VII en la base libre VIII se lleva a cabo la reacción con un reactivo de Grignard IX para obtener los compuestos X.

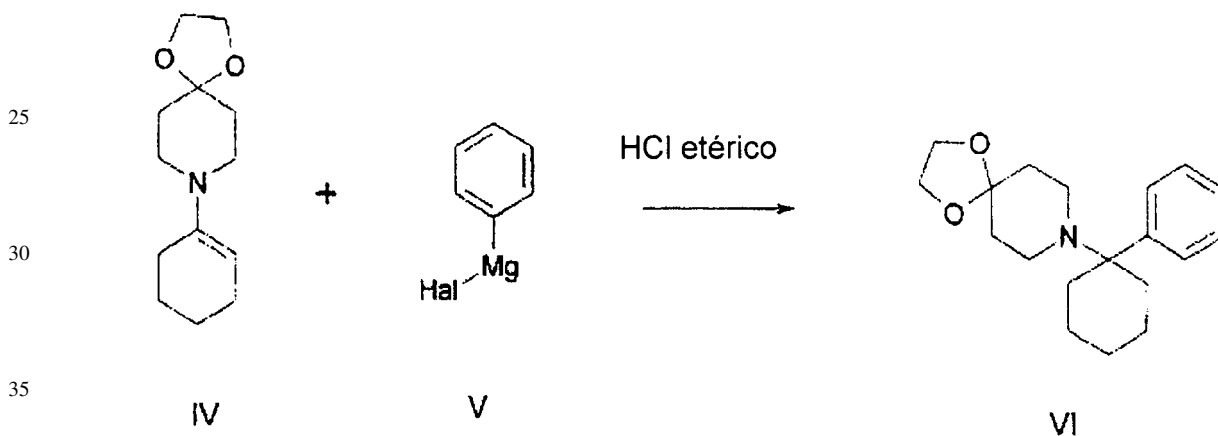


Después de la precipitación de los compuestos X en forma de clorhidrato XI, éstos se hacen reaccionar con ácido fórmico para dar los compuestos I según la invención.

65

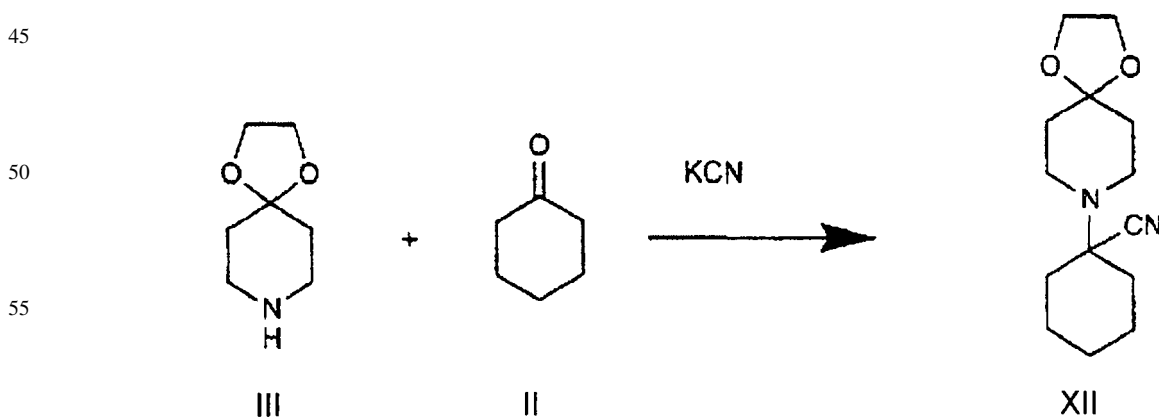


15 De acuerdo con una variante especialmente preferente del procedimiento arriba descrito, en el paso 2 de la reacción de Grignard, la enamina IV se somete a reacción directamente con un haluro de fenil-magnesio V, que se carga previamente, en presencia de HCl etérico, para obtener la amina VI, que así se puede obtener con un mayor rendimiento y más reproducible que en el caso del procedimiento arriba descrito.



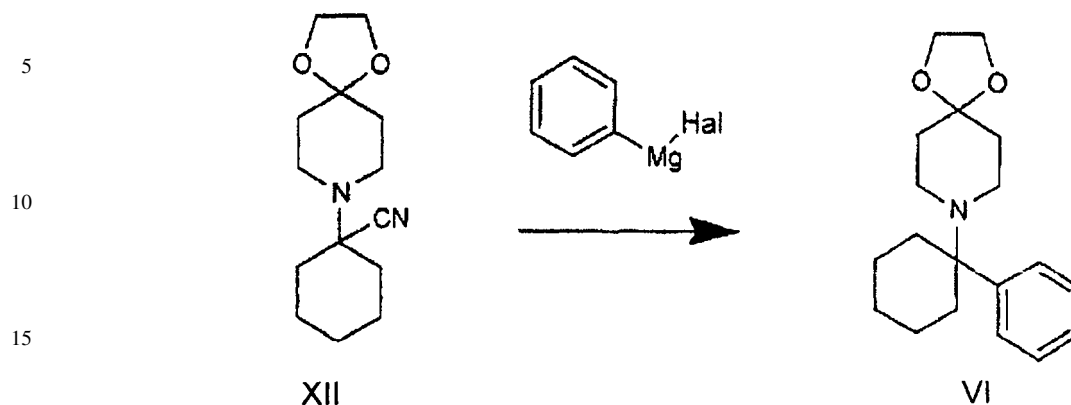
40 Otra variante del procedimiento preferente se lleva a cabo de la manera siguiente.

A partir de ciclohexanona II y de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano III se forma el aminonitrilo XII en presencia de cianuro de potasio y ácido clorhídrico.



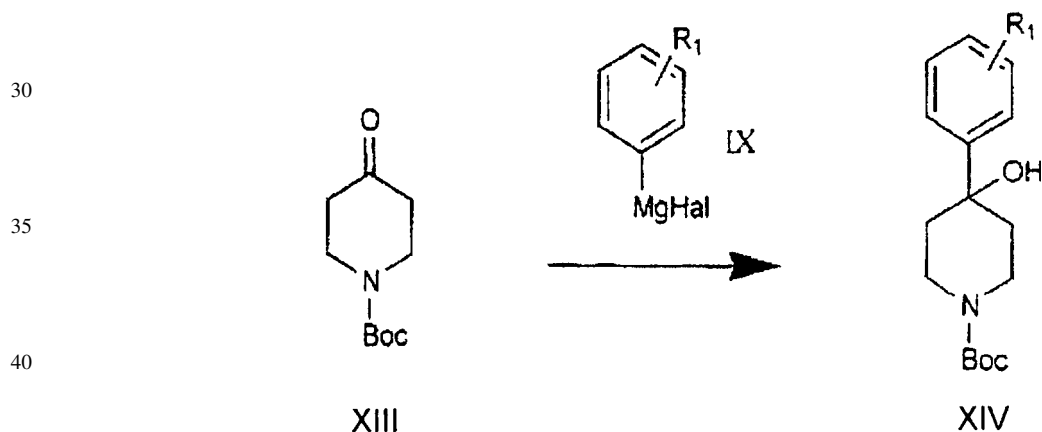
65

El compuesto XII se hace reaccionar con fenil-reactivos de Grignard para obtener la amina VI.

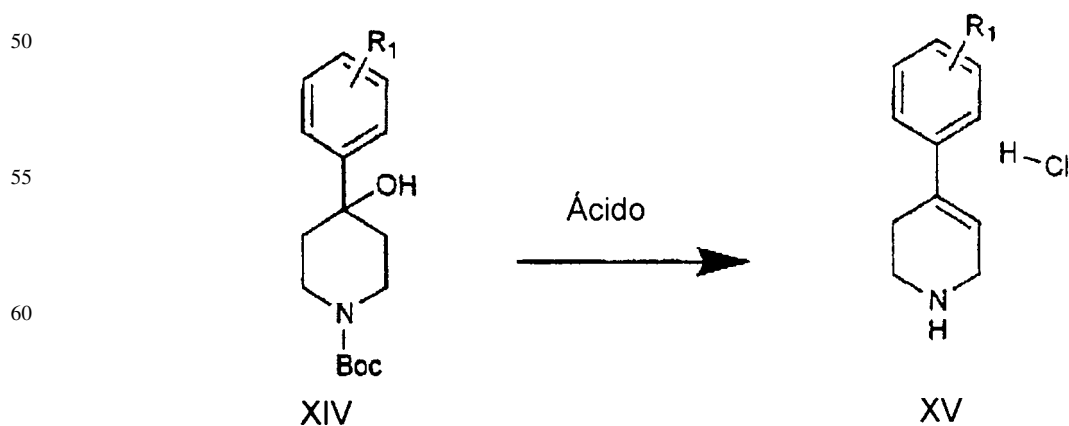


20 Los pasos siguientes corresponden a los de los métodos arriba descritos.

También es objeto de la invención otro procedimiento para la preparación de las 4-fenil-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinas sustituidas de fórmula general I donde R¹ puede presentar diferentes sustituciones, procedimiento en el que en primer lugar se forma el compuesto XIV a partir de *N-tert*-butiloxycarbonil-4-piperidona XIII y del reactivo de Grignard IX:



45 A partir del compuesto XIV se disocia el grupo protector *tert*-butiloxi-carbonilo con un ácido, preferentemente con HCl, HBr o HBr/ácido acético glacial o ácido fórmico, y se elimina el agua. De este modo se forma el compuesto XV en forma de sal HCl:



ES 2 275 740 T3

enfermedad de Parkinson, y/o isquemias cerebrales y/o infartos cerebrales y/o psicosis debidas a un alto nivel de aminoácidos y/o edemas cerebrales y/o estados carenciales del sistema nervioso central, principalmente hipoxias y/o anoxias y/o demencia por SIDA y/o encefalomiélitis y/o síndrome de Tourette y/o asfixia perinatal y/o tinnitus y/o para la profilaxis de ataques de apoplejía.

5 Para preparar las formulaciones farmacéuticas correspondientes, además de como mínimo una 4-fenil-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina sustituida de fórmula general I también se utilizan materiales de soporte, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o ligantes. La elección de las sustancias auxiliares y de la cantidad a utilizar de las mismos depende de si el medicamento se ha de administrar por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local, por ejemplo sobre infecciones de la piel, mucosas u ojos. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes, y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y aerosoles. Los compuestos de fórmula general I según la invención en un depósito en forma disuelta o en un emplasto, dado el caso añadiendo agentes promotores de penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar por vía oral o percutánea pueden liberar los compuestos de fórmula general I según la invención de forma retardada.

La cantidad de principio activo a administrar a los pacientes varía en función de su peso, del tipo de administración, de la indicación y de la gravedad de la afección. Normalmente se administran entre 50 y 500 mg/kg de como mínimo una 4-fenil-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina de fórmula general I.

Ejemplos

Observaciones Generales

25 Los siguientes ejemplos sirven para explicar más detalladamente la invención, pero no delimitan la idea general de la misma.

Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados.

30 Todas las temperaturas de fusión están sin corregir.

Siempre que no se indique de otra manera, se utilizó éter de petróleo con un intervalo de ebullición de 50 a 70°C. La indicación "éter" significa dietil éter.

35 Como fase estacionaria para la cromatografía en columna se utilizó Kieselgel 60 (0,040 a 0,063 mm) de la firma E. Merck, Darmstadt.

40 Los análisis por cromatografía de capa fina se llevaron a cabo en placas preparadas para HPLC, Kieselgel 60 F 254, de la firma E. Merck, Darmstadt.

Las proporciones de mezcla de los eluyentes para todos los análisis cromatográficos se indicaran siempre en volumen/volumen.

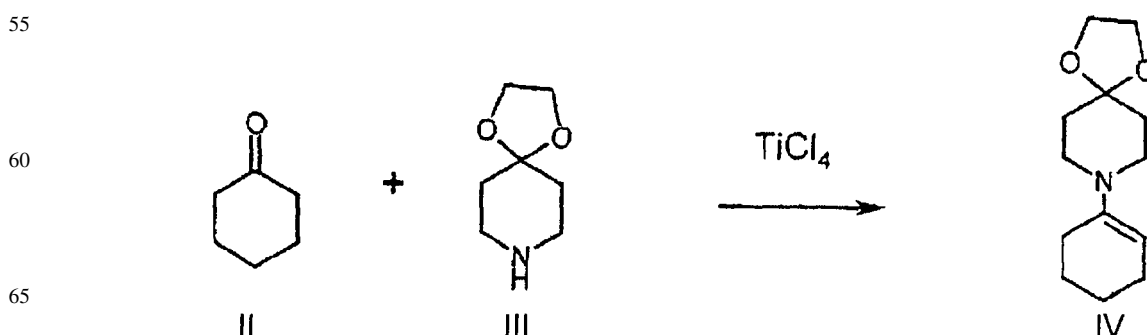
45 Boc significa *terc*-butiloxicarbonilo.

THF significa tetrahidrofurano.

Ejemplo 1

50 Clorhidrato de 4-(2-fluorofenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (I)

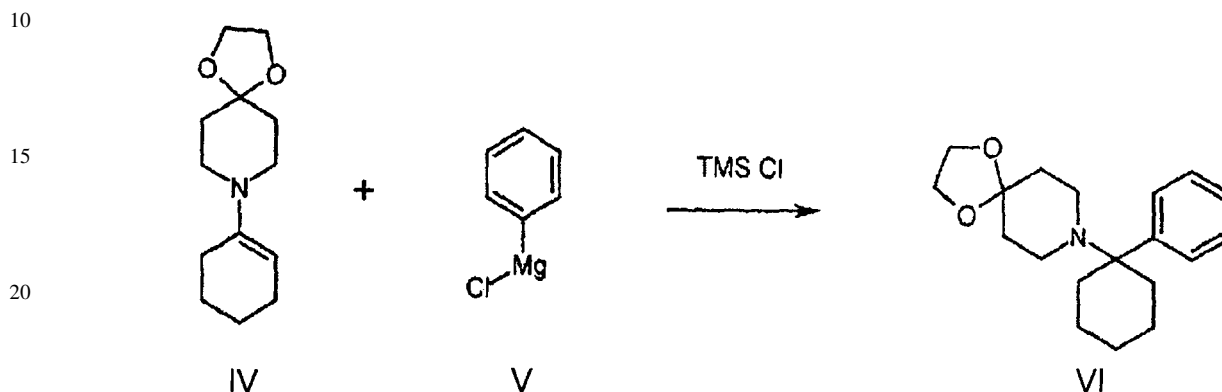
1ª Etapa



ES 2 275 740 T3

Para sintetizar 8-ciclohex-1-enil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano IV se disolvieron 54 ml (0,5 mol) de ciclohexanona junto con 200 ml (1,5 mol) de 1,4 dioxo-8-azaespiro[4.5]decanos III en 0,5 l de dietil éter y la solución se agitó durante media hora. Después se añadieron gota a gota 31 ml de tetracloruro de titanio en 0,5 l de n-hexano a 0°C durante un período de 60 minutos. Una vez finalizada la adición, la carga se calentó lentamente a 20°C y se agitó durante otras 24 h. El precipitado formado se aspiró y se retiró. El filtrado se concentró y la reacción continuó directamente. Se obtuvo un rendimiento de 83 g (0,37 mol, 71%).

2ª Etapa

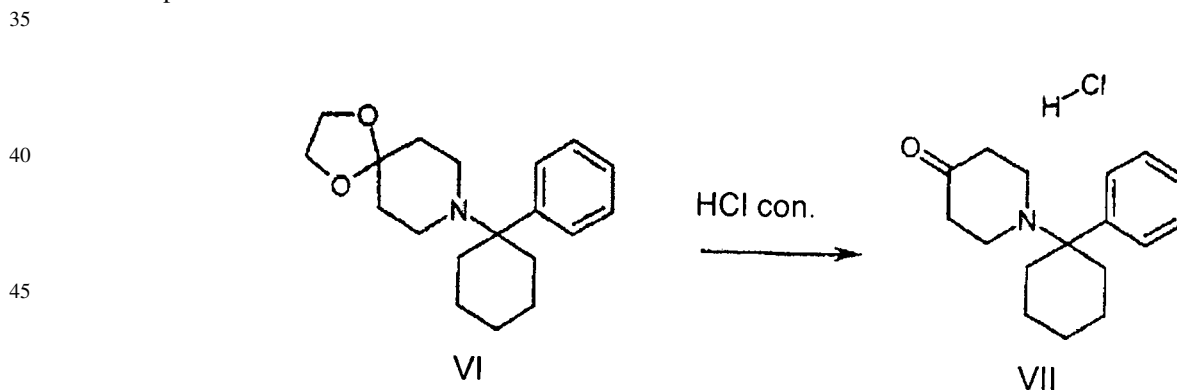


25

30

83 g (0,37 mol) de 8-ciclohex-1-enil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano IV se hicieron reaccionar con 200 ml (2 mol) de una disolución de cloruro de fenil-magnesio V. Para ello se cargaron 52 ml de trimetilclorosilano en 0,75 l de cloruro de metileno con 2 ml de agua y después se añadió gota a gota la enamina IV. A continuación se añadió el reactivo de Grignard bajo enfriamiento en baño helado y la mezcla se agitó durante 3 h. Después se hidrolizó con 200 ml de una disolución de cloruro de amonio y la fase acuosa se extrajo con 0,5 l de cloruro de metileno. El producto VI se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diisopropil éter. Se obtuvo un rendimiento de 36 g (0,12 mol, 32%).

3ª Etapa



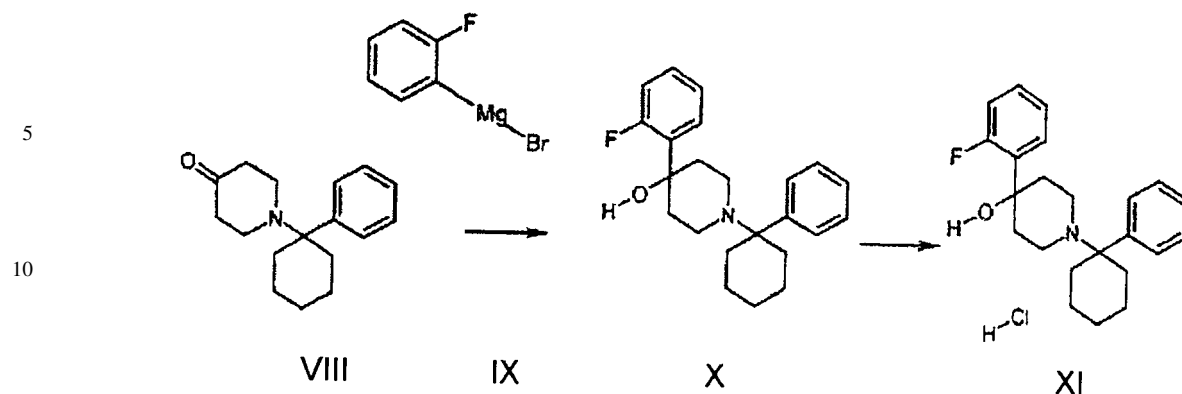
50

55

La amina VI se hidrolizó en un siguiente paso y precipitó en forma del clorhidrato VII. Para ello se mezclaron 36 g (0,12 mol) de VI con 250 ml de HCl concentrado a 20°C y la mezcla se agitó durante 12 h. Después se alcalinizó con una disolución amoniacal y se extrajo con dietil éter. La base libre precipitó en forma de clorhidrato con trimetilclorosilano. Se obtuvo un rendimiento de 21 g (0,072 mol, 60%).

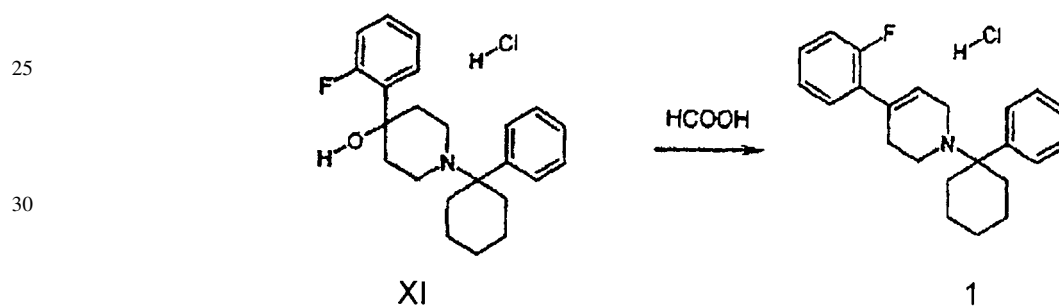
4ª Etapa

Después de la liberación del clorhidrato VII en la base libre VIII, se llevó a cabo la reacción con bromuro de 2-fluorofenil-magnesio IX para obtener X y, después de precipitar en forma de clorhidrato, obtener XI.



5ª Etapa

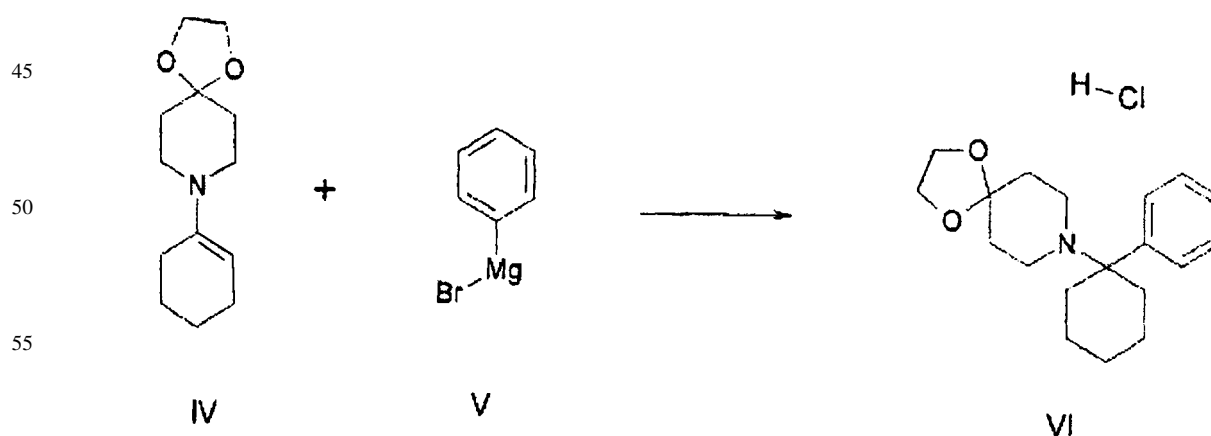
20 El clorhidrato XI se calentó a 50°C durante 24 h en ácido fórmico como disolvente y reactivo. A continuación se retiró el ácido fórmico en vacío y el residuo se agitó en éter. Después de extraer con éter en alcalino y precipitar en forma de clorhidrato con HCl/éter en acetona, se obtuvo 1 en forma de un sólido incoloro.



En total se formaron 175 mg. El punto de fusión del compuesto 1 era de aproximadamente 186°C.

Ejemplo 1a

40 La síntesis del compuesto 1 se llevó a cabo como en el Ejemplo 1, pero el paso 2 se modificó de la siguiente manera:



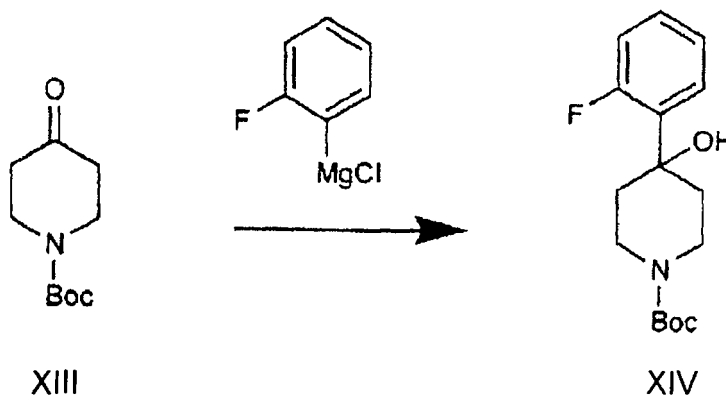
60 86,3 g (0,386 mol) de 8-ciclohex-1-enil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano IV se cargaron en diclorometano y se enfriaron a una temperatura de -10°C a -15°C. A la solución se añadieron gota a gota 100 ml de HCl etérico al 20 por ciento (pH 1). Esta solución se añadió gota a gota durante 5 horas a 580 ml de una disolución comercial de bromuro de fenil-magnesio (1M en THF; correspondiente a 0,58 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se hidrolizó con aproximadamente 200 ml de una disolución de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío hasta sequedad. Para precipitar el clorhidrato, la base cruda se disolvió en aproximadamente 1 l de dietil éter y se mezcló a 0°C con 60 ml de HCl etérico (pH 2-3). Se obtuvo un rendimiento de 99,6 g (76%).

65

Ejemplo 1b

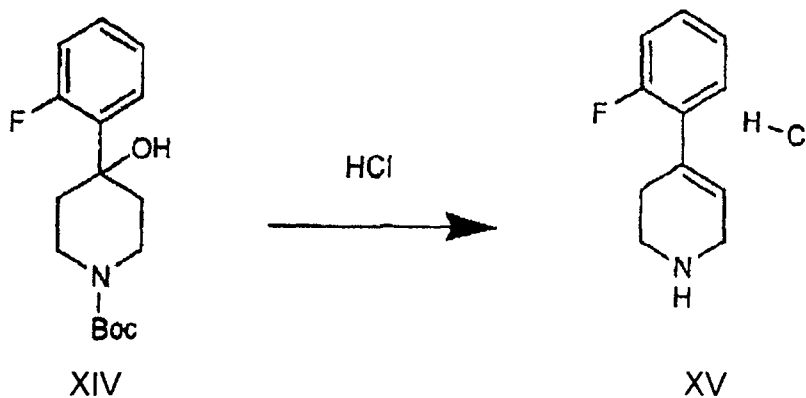
Después del segundo procedimiento según la invención se llevó a cabo la síntesis del compuesto 1 de la siguiente manera:

1ª Etapa



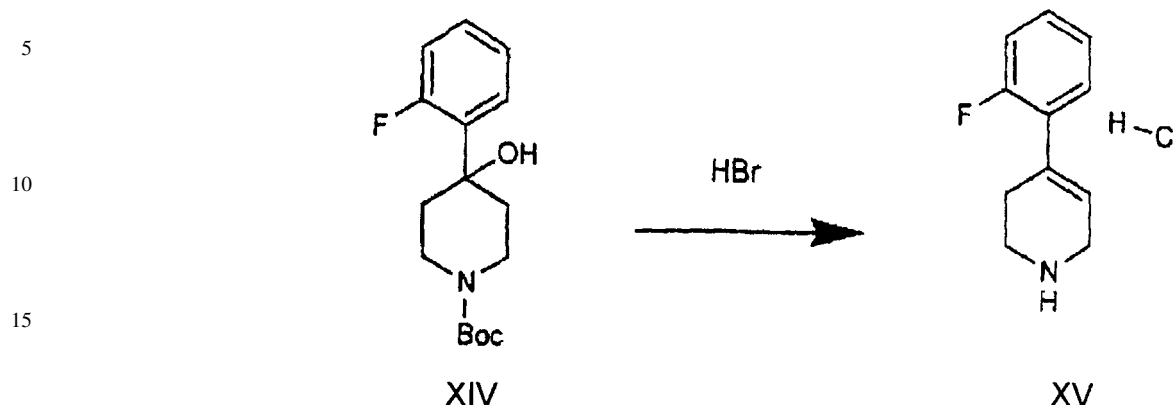
A 27,6 ml de una disolución comercial de cloruro de isopropil-magnesio (2M en THF) se añadió gota a gota a 0°C una solución de 11,14 g de 2-fluoroyodobenceno en 25 ml de THF. Quince minutos después se añadió una disolución de 10 g (50,2 mmol) de Boc-piperidona XIII en 25 ml de THF. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se hidrolizó con aproximadamente 100 ml de una disolución de cloruro de amonio y se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío hasta sequedad. Se obtuvo un rendimiento crudo de 15,8 g (cuantitativo). El producto XIV se sometió a reacción en crudo una vez con HCl y una vez con HBr:

2ª Etapa



14,2 g (48,08 mmol) del compuesto XIV se disolvieron en HCl al 32 por ciento y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Utilizando dietil éter, en primer lugar se extrajo contra la fase acuosa ácida y después contra la fase acuosa ajustada a un valor alcalino con amoníaco. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó por destilación en vacío. El producto crudo se disolvió en una mezcla acetona-dietil éter y el clorhidrato XV precipitó con una disolución de HCl etérico. La reacción produjo un rendimiento de 3,0 g (29%).

2ª Etapa



20 10,6 g (35,89 mmol) del compuesto XIV se suspendieron en aproximadamente 100 ml de ácido bromhídrico al 32 por ciento y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Después de concentración en vacío, se extrajo contra dietil éter, primero de forma ácida y después básica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó por destilación en vacío. El producto crudo se disolvió en una mezcla acetona-dietil éter y el clorhidrato XV precipitó con HCl etérico. La reacción produjo un rendimiento de 3,9 g (51%).

La reacción posterior del clorhidrato XV se llevó a cabo tal como se ha descrito anteriormente para este procedimiento.

Ejemplo 2

Clorhidrato de 4-(3-fluorofenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (2)

35 La síntesis del compuesto 2 se llevó a cabo de forma análoga a la del compuesto 1. En la cuarta etapa se utilizó bromuro de 3-fluorofenil-magnesio en lugar de bromuro de 2-fluorofenil-magnesio. De este modo se obtuvieron 142 mg del compuesto 2. El punto de descomposición era de aproximadamente 165°C.

Ejemplo 3

40 *Clorhidrato de 4-(4-fluorofenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (3)*

La síntesis del compuesto 3 se llevó a cabo de forma análoga a la del compuesto 1. En la cuarta etapa se utilizó bromuro de 4-fluorofenil-magnesio en lugar de bromuro de 2-fluorofenil-magnesio. De este modo se obtuvieron 300 mg del compuesto 3. El punto de descomposición era de aproximadamente 170°C.

Ejemplo 4

Clorhidrato de 4-(2-metoxifenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (4)

50 La síntesis del compuesto 4 se llevó a cabo de forma análoga a la del compuesto 1. En la cuarta etapa se utilizó bromuro de 2-metoxifenil-magnesio en lugar de bromuro de 2-fluorofenil-magnesio. De este modo se obtuvieron 168 mg del compuesto 4. El punto de fusión era de aproximadamente 242°C.

Ejemplo 5

55 *Clorhidrato de 4-(3-metoxifenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (5)*

60 La síntesis del compuesto 5 se llevó a cabo de forma análoga a la del compuesto 1. En la cuarta etapa se utilizó bromuro de 3-metoxifenil-magnesio en lugar de bromuro de 2-fluorofenil-magnesio. De este modo se obtuvieron 202 mg del compuesto 5. El punto de fusión era de aproximadamente 214°C.

Ejemplo 6

Clorhidrato de 4-(4-metoxifenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (6)

65 La síntesis del compuesto 6 se llevó a cabo de forma análoga a la del compuesto 1. En la cuarta etapa se utilizó bromuro de 4-metoxifenil-magnesio en lugar de bromuro de 2-fluorofenil-magnesio. De este modo se obtuvieron 168 mg del compuesto 6. El punto de fusión era de aproximadamente 152°C.

ES 2 275 740 T3

Ejemplo 7

Clorhidrato de 4-(2-metilfenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (7)

5 La síntesis del compuesto 7 se llevó a cabo de forma análoga a la del compuesto 1. En la cuarta etapa se utilizó bromuro de 2-metilfenil-magnesio en lugar de bromuro de 2-fluorofenil-magnesio. De este modo se obtuvieron 160 mg del compuesto 7. El punto de fusión era de aproximadamente 199°C.

Ejemplo 8

10

Clorhidrato de 4-(3-metilfenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (8)

15 La síntesis del compuesto 8 se llevó a cabo de forma análoga a la del compuesto 1. En la cuarta etapa se utilizó bromuro de 3-metilfenil-magnesio en lugar de bromuro de 2-fluorofenil-magnesio. De este modo se obtuvieron 197 mg del compuesto 8. El punto de fusión era de aproximadamente 192°C.

Ejemplo 9

20

Clorhidrato de 4-(4-metilfenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (9)

La síntesis del compuesto 9 se llevó a cabo de forma análoga a la del compuesto 1. En la cuarta etapa se utilizó bromuro de 4-metilfenil-magnesio en lugar de bromuro de 2-fluorofenil-magnesio. De este modo se obtuvieron 194 mg del compuesto 9. El punto de fusión era de aproximadamente 169°C.

Ejemplo 10

25

Cloruro de 4-(2-metilsulfanilfenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (10)

30 La síntesis del compuesto 10 se llevó a cabo de forma análoga a la del compuesto 1. En la cuarta etapa se utilizó bromuro de 2-metilsulfanilfenil-magnesio en lugar de bromuro de 2-fluorofenil-magnesio. De este modo se obtuvieron 94 mg del compuesto 10. El punto de fusión era de aproximadamente 206°C.

Ejemplo 11

35

Clorhidrato de 4-(2-clorofenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (11)

40 La síntesis del compuesto 11 se llevó a cabo de forma análoga a la del compuesto 1. En la cuarta etapa se utilizó bromuro de 2-clorofenil-magnesio en lugar de bromuro de 2-fluorofenil-magnesio. De este modo se obtuvieron 113 mg del compuesto 11. El punto de fusión era de aproximadamente 98°C.

Ejemplo comparativo 1

45

Se sintetizó el compuesto de acuerdo con la Tabla 6 con $R^{11} = H$ y $CH(Z^1)(Z^2) = \text{benzhidrido}$ según el documento WO 00/06545 (véase página 41).

Ejemplo comparativo 2

50

Se sintetizó el compuesto según el Ejemplo 1 del documento WO 00/06545 (véase página 15).

Estudios Farmacológicos

Test Writhing en ratones

55
60
65

El efecto analgésico de los compuestos según la invención se ensayó en ratones mediante el test Writhing inducido por fenilquinona, modificado según I.C. Hendershot, J. Forsaith en J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237 - 240 (1959). Para ello se utilizaron ratones macho con un peso de 25 a 30 g. Se formaron grupos de 10 animales por dosis de sustancia que, 10 minutos después de la administración intravenosa de las sustancias de ensayo, recibieron una administración vía intraperitoneal de 0,3 ml/ratón de una solución acuosa al 0,02% de fenilquinona (Phenylbenzochinon, firma Sigma, Deisenhofen; preparación de la solución por adición de un 5% de etanol y conservación en baño de agua a 45°C). Los animales se introdujeron por separado en jaulas de observación. Mediante un contador de pulsador se contó la cantidad de movimientos de extensión inducidos por el dolor (denominados reacciones Writhing = flexión del cuerpo con extensión de las extremidades traseras) 5 a 20 minutos después de la administración de fenilquinona. Como control se utilizaron animales a los que sólo se les administró una solución fisiológica de cloruro sódico con fenilquinona.

Todas las sustancias se ensayaron a la dosis estándar de 10 mg/kg. La inhibición porcentual (% de inhibición) de las reacciones Writhing por una sustancia se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

ES 2 275 740 T3

$$\% \text{ Inhibición} = \left[\frac{\text{reacciones Writhing en animales tratados}}{\text{reacciones Writhing en animales control}} \times 100 \right]$$

5 Todos los compuestos según la invención estudiados mostraron un efecto analgésico de intensidad media a fuerte.
En la Tabla 1 se resumen los resultados de los análisis Writhing seleccionados.

TABLA 1

10 *Prueba de analgesia en el test Writhing en ratones*

Ejemplo Nº	% de inhibición de reacciones Writhing 10 mg/kg i.v.
1	72
2	98
3	100

15 *Análisis de biología molecular*

25 *Análisis de unión al receptor μ -opiáceo*

a) *Determinación de la afinidad por el receptor μ -opiáceo en la rata*

30 Los análisis para determinar la afinidad de los compuestos de fórmula I según la invención por el receptor μ -opiáceo se llevaron a cabo en homogenados de membrana cerebral (homogenado de cerebro de ratas Wistar macho sin cerebelo, puente de Varolio ni médula oblonga).

35 Para ello, cerebros de rata recién preparados en cada caso se homogeneizó bajo enfriamiento con hielo en 50 mmol/l de tris-HCl (pH 7,4) y se centrifugó durante 10 minutos a 5.000 g y 4°C. Después de realizar una decantación y desechar el sobrenadante y de recoger y homogeneizar de nuevo el sedimento de membrana en 50 mmol/l de tris-HCl (pH 7,4), el homogenado se centrifugó a continuación durante 20 minutos a 20.000 g y 4°C. Este paso de lavado se repitió nuevamente. Después de decantó el sobrenadante y el sedimento de membrana se homogeneizó en 50 mmol/l de tris-HCl frío, 20% de glicerol (p/v), 0,01% de bacitracina (p/v) (pH 7,4) y se congeló en partes alícuotas hasta la realización de los ensayos. Para realizar los ensayos de unión al receptor, las partes alícuotas se descongelaron y se diluyeron 1:10 con el tampón de ensayo de unión. En el ensayo de unión, como tampón se utilizó 50 mmol/l tris-HCl, 5 mmol/l MgCl₂ (pH 7,4), y como ligando radiactivo 1 nmol/l de naloxona tritiada. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

45 b) *Determinación de la afinidad por el receptor μ -opiáceo humano*

La afinidad por el recepto μ -opiáceo humano se determinó en una carga homogénea en placas de microtituladas. Para ello se prepararon series de diluciones de las sustancias a ensayar y se incubaron en un volumen total de 250 μ l durante 90 minutos a temperatura ambiente con un preparado de membrana de receptor (15 - 40 μ g proteína/250 μ l carga de incubación) de células CHO-K1 que expresan el receptor μ -opiáceo humano (RB-HOM-Rezeptormembran-Präparation de la firma NEN, Zaventem, Bélgica) en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [³H]-diprenorfina (NET1121, firma NEN, Zaventem, Bélgica) y de 1 mg de perlas WGA-SPA (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la firma Amersham/Pharmacia, Friburgo, Alemania). Como tampón de incubación se utilizó 50 mmol/l tris-HCl completado con un 0,05% de azida sódica y un 0,06% de seroalbúmina bovina. Para determinar la unión no específica se añadieron adicionalmente 25 μ mol/l de naloxona. Después de transcurrir los noventa minutos de incubación, las placas microtituladas se centrifugaron durante 20 minutos a 1.000 g y la radiactividad se midió en un β -counter (Microbeta-Trilux, firma PerkinElmer Wallac, Friburgo, Alemania). Partiendo del desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión con el receptor μ -opiáceo humano a diferentes concentraciones de las sustancias tampón se calcularon las concentraciones de inhibición IC₅₀ que provocan un desplazamiento de un 50 por ciento del ligando radiactivo. Por conversión según la relación de Cheng-Prusoff se obtuvieron los valores K_i para las sustancias de ensayo. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Análisis de unión a receptor de NMDA

65 Los análisis para determinar el efecto antagonista NMDA del compuesto correspondiente de fórmula I se llevaron a cabo en homogenados de membrana cerebral (homogenado de cerebro de ratas Wistar macho sin cerebelo, puente de Varolio ni médula oblonga (Charles River, Sulzfeld, Alemania)). Para ello, cerebros de rata recién preparados, después de separar el cerebelo, el puente de Varolio y la médula oblonga, se desintegraron en 50 mmol/l tris-HCl (pH 7,7) en

ES 2 275 740 T3

un Polytron-Homogenisator (modelo PT3000, Kinematika AG, Littau, Suiza) a 6.000 revoluciones por minuto (r.p.m.) durante 1 minuto bajo enfriamiento con hielo, y a continuación se centrifugaron durante 15 minutos a 4°C y 60.000 g. Después de llevar a cabo una decantación y desechar el sobrenadante, y de recoger la pella de membrana en 50 mmol/l tris-HCl (pH 7,7) y someterla a desintegración en un Homogenisator a 2.000 r.p.m. durante 1 minuto, se llevó a cabo de nuevo una centrifugación durante 15 minutos a 4°C y 60.000 g. El sobrenadante se desechó y la pella de membrana se homogeneizó en 50 mmol/l de tris-HCl (pH 7,7) (2.000 r.p.m. durante 1 minuto) y se congeló a -70°C en partes alícuotas.

Para el ensayo de unión al receptor, en cada caso se descongelaron partes alícuotas y a continuación se centrifugaron durante 15 minutos a 4°C y 60.000 g. Después de decantación y desechado el sobrenadante, para el ensayo de unión la pella de membrana se recogió con un tampón de ensayo de unión y se homogeneizó (2.000 r.p.m. durante 1 minuto). Como tampón de ensayo de unión se utilizó 5 mmol/l tris/HCl (pH 7,7) suplementados con 30 μ mol/l de glicina y 100 μ mol/l de ácido glutámico.

Como ligando marcado de forma radiactiva se añadió 1 nmol/l de (³H)-(+)-MK801 ((5R,10S)-(+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo(a,d)ciclohepten-5,10-imina (NET-972, NEN, Colonia, Alemania). La proporción de unión no específica se determinó en presencia de 10 μ mol/l de (+)-MK801 no marcado de forma radiactiva (RBI/Sigma, Deisenhofen, Alemania). En otras cargas se añadieron series de concentraciones de los compuestos correspondientes según la fórmula I y se calculó el desplazamiento del ligando radiactivo de su unión específica al receptor NMDA. Todas las cargas se realizaron como determinaciones triples. Las cargas se incubaron en cada caso durante 40 minutos a 25°C en un baño de agua y a continuación se recogieron por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio (GF/B) (tipo Whatman GF/B, Hassel, Munich, Alemania) para determinar el ligando radiactivo unido al homogenado de membrana cerebral. La radiactividad retenida por los filtros en la fibra de vidrio se midió en un β -Counter (Packard TRI-CARB Liquid Szintillation Analyzer 2000CA, Packard Instrument, Meriden, CT 06450, USA) después de añadir escintilador (escintilador "Ready Protein", Beckmann Coulter GmbH, Krefeld, Alemania).

La inhibición porcentual resultante de cargas triples de la unión específica del ligando (³H)-(+)-MK801 en presencia de 10 μ mol/l en cada caso del compuesto de fórmula general I correspondiente sirve como medida de la afinidad de dicho compuesto por el sitio de unión (+)-MK801 del receptor NMDA ionotrópico.

A partir de cargas con series de concentraciones de estos compuestos de fórmula general I se calcularon valores IC₅₀ (concentración de los compuestos sustituidos con un desplazamiento de un 50% del ligando radiactivo de su unión específica) de acuerdo con la ley de acción de masas mediante regresión no lineal. A partir de estos valores IC₅₀ se calcularon valores K_i de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prusoff (Y. Cheng, W.H. Prusoff, 1973, Biochem. Pharmacol., 22, páginas 3099-3108).

Los resultados se muestran en las Tablas 2 y 3.

TABLA 2

Análisis biológico-molecular

Compuesto según el ejemplo nº	Naloxona K _i (μ M)	MK801 K _i (μ M)
1	0,24	0,6
2	0,2	3,9
3	0,06	1,7
4	50%	5,2
5	0,8	1,6
6	20%	11,1
7		5,3
8	0,4	1,4
9	0,3	4,5
11		2,8

ES 2 275 740 T3

Los compuestos según la invención presentan ventajosamente una proporción muy equilibrada de efecto agonista μ y antagonista NMDA (desviación entre los valores K_i correspondientes por principio no superiores a factor 10) en comparación con los compuestos según el documento WO 00/06545 y, en consecuencia, son especialmente adecuados para el tratamiento de dolores neuropáticos y de las enfermedades arriba mencionadas.

TABLA 3

Análisis biológico-molecular

Compuesto según	unión MK801 Ki (μ M)	unión μ -OR humano Ki (μ M)
Ejemplo 1	0,57	0,21
Ejemplo comparativo 1	63,3	1,27
Ejemplo comparativo 2	8,7	0,38

La eficacia *in vivo* se demostró sobre todo en el caso del compuesto según el Ejemplo 1.

Inhibición del fenómeno wind-up en ratas

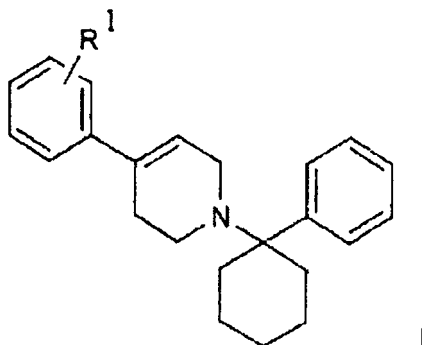
Los antagonistas de NMDA inhiben la tasa de descarga aumentada de neuronas espinales inducible con una estimulación eléctrica repetitiva. Este fenómeno se denomina fenómeno *wind-up* (sensibilización central) (Chizh, B.A., y Headley, P.M. (1994) Thyrotropin-releasing hormone (TRH)-induced facilitation of spinal neurotransmission: a role for NMDA receptors. Neuropharmacology, vol. 33, 115-121).

El compuesto según el Ejemplo 1 se analizó a una dosis de 21,5 mg/kg i.v de acuerdo con la metodología descrita en la referencia bibliográfica arriba indicada. Este compuesto inhibió el fenómeno *wind-up* en ratas (inhibición 70%) y, en consecuencia, muestra un efecto *in vivo* esperable en caso de un antagonismo NMDA disponible de forma central de una sustancia. En cambio, la misma concentración del compuesto según el Ejemplo comparativo 1 no mostraba ninguna influencia en el fenómeno *wind-up*.

Los compuestos según la invención presentan la fórmula general de la solicitud WO 00/06545, pero no están mencionados *expressis verbis* en dicho documento y tampoco forman parte de los compuestos preferentes indicados en el mismo. Sus propiedades se destacan claramente en comparación con las de los compuestos ya publicados.

REIVINDICACIONES

1. 4-fenil-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinas sustituidas de fórmula general I,



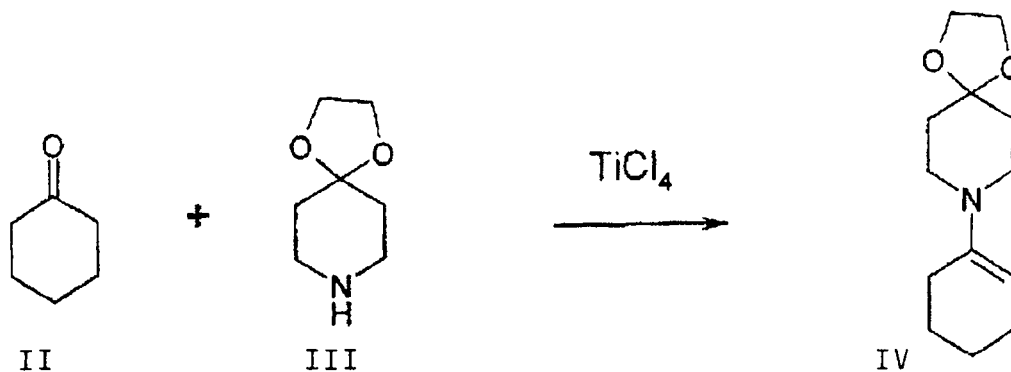
donde R¹ significa alquilo(C₁-C₅) (ramificado o no ramificado), halógeno (excepto 4-Cl), O-alquilo(C₁-C₅) (ramificado o no ramificado), S-alquilo(C₁-C₅) (ramificado o no ramificado), y/o sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

2. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque R¹ significa metilo, cloro (excepto en la posición 4), flúor, metoxi o metilsulfanilo.

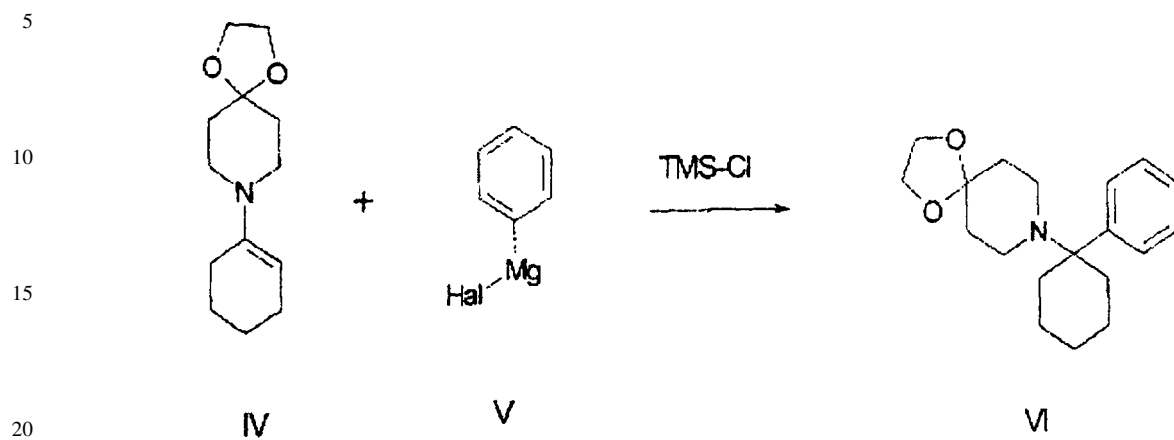
3. Compuestos según la reivindicación 1:

- 4-(2-fluorofenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente;
- 4-(3-fluorofenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente;
- 4-(4-fluorofenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente;
- 4-(2-metoxifenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente;
- 4-(3-metoxifenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente;
- 4-(4-metoxifenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente;
- 4-(2-metilfenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente;
- 4-(3-metilfenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente;
- 4-(4-metilfenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente;
- 4-(2-metilsulfanilfenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente;
- 4-(2-clorofenil)-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su clorhidrato correspondiente.

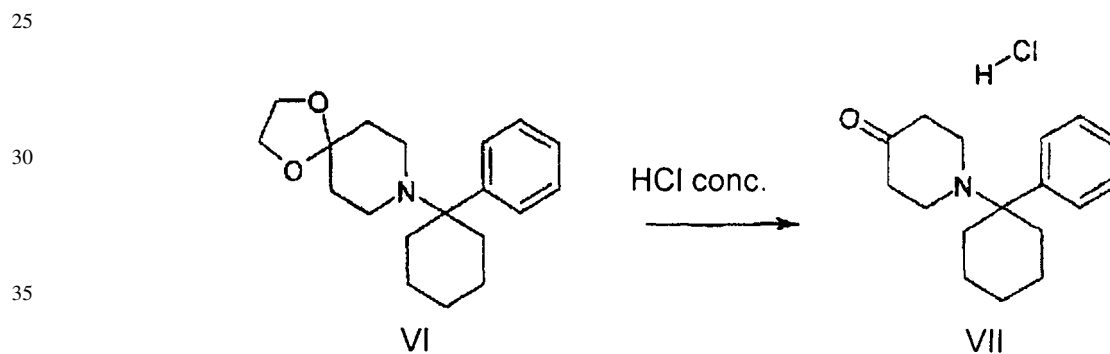
4. Procedimiento para la preparación de 4-fenil-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinas de fórmula general I según la reivindicación 1, en el que se somete a reacción ciclohexanona (fórmula II) con 1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano (fórmula III) en presencia de tetracloruro de titanio para obtener la enamina de fórmula IV



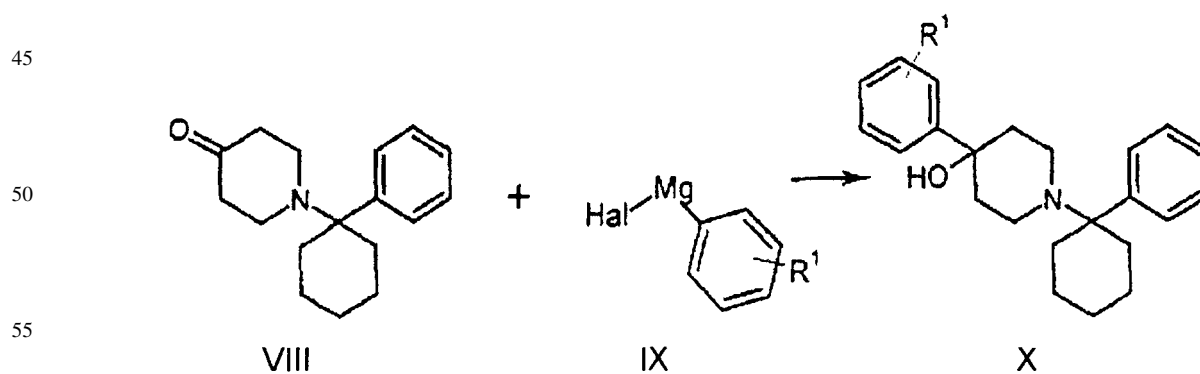
la cual se somete a reacción con un haluro de fenil-magnesio (fórmula V) en presencia de trimetilclorosilano para obtener la amina de fórmula VI,



a continuación la amina obtenida de fórmula VI se hidroliza en su forma clorhidrato de fórmula VII



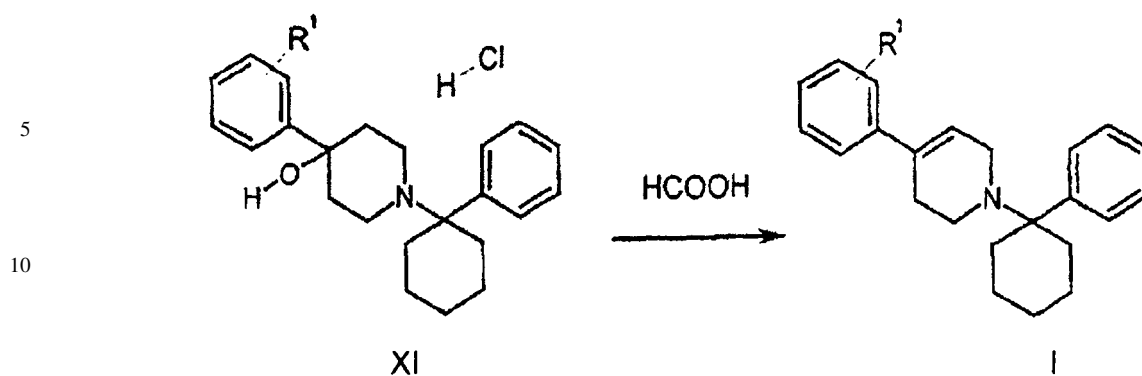
para obtener la base libre de la fórmula VIII, y a continuación se lleva a cabo la reacción con un reactivo de Grignard IX para obtener los compuestos X,



que, después de precipitar en forma de clorhidrato XI,

60

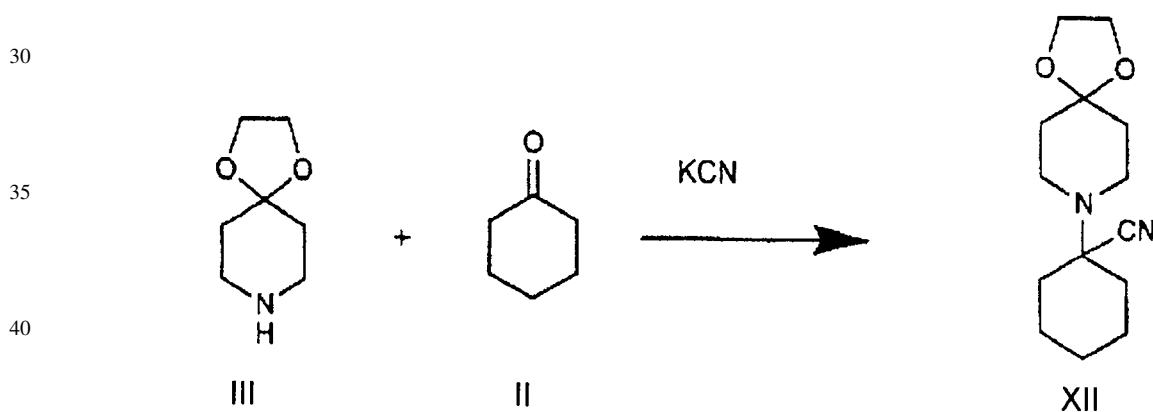
65



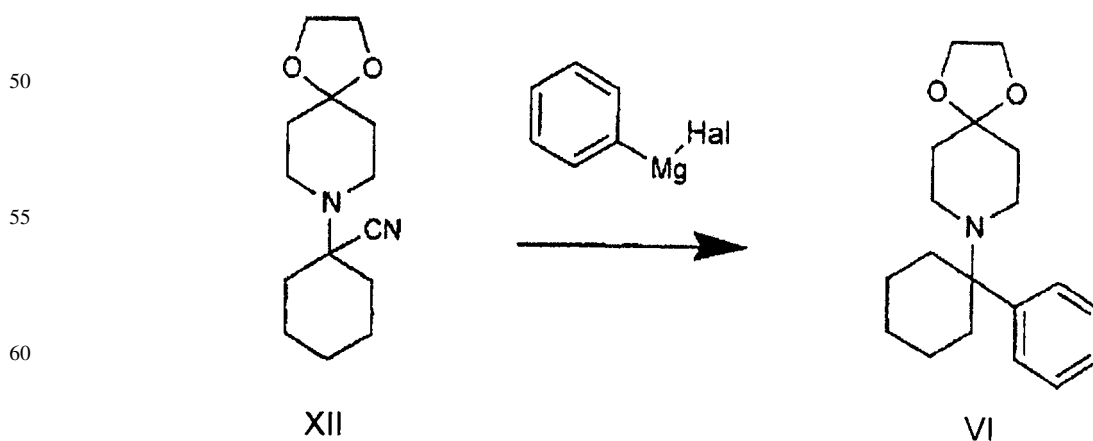
se someten a reacción con ácido fórmico para obtener los compuestos de fórmula general I, que se purifican de acuerdo con métodos habituales y se aíslan en forma de sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

20 5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 4, **caracterizado** porque, en el paso 2 de la reacción de Grignard, la enamina (fórmula IV) reacciona directamente con un haluro de fenil-magnesio (fórmula V), que se carga previamente, en presencia de HCl etérico, para obtener la amina de fórmula VI.

25 6. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 4, **caracterizado** porque se somete a reacción la ciclohexanona (fórmula II) con 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (fórmula III) en presencia de cianuro de potasio y ácido clorhídrico para obtener el aminonitrilo de la fórmula XII

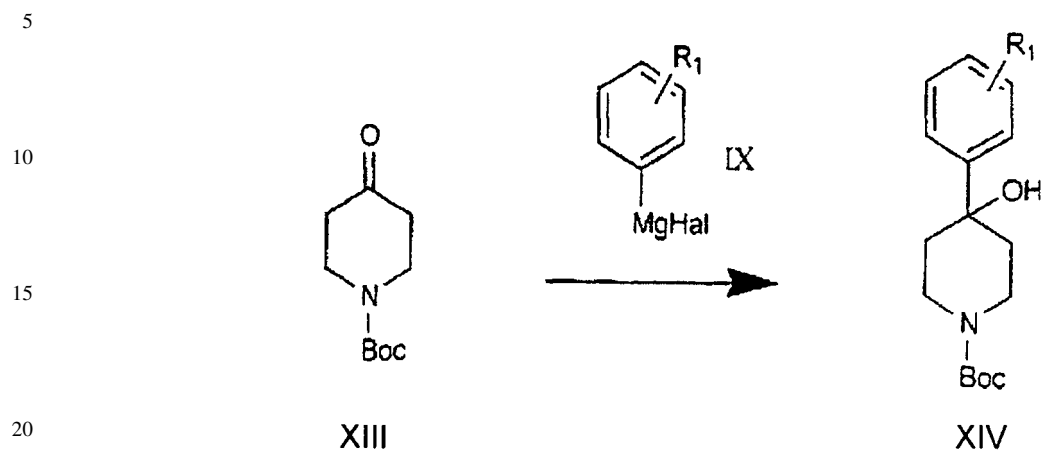


45 que se somete a reacción a su vez con fenil-reactivos de Grignard para obtener la amina de fórmula VI,

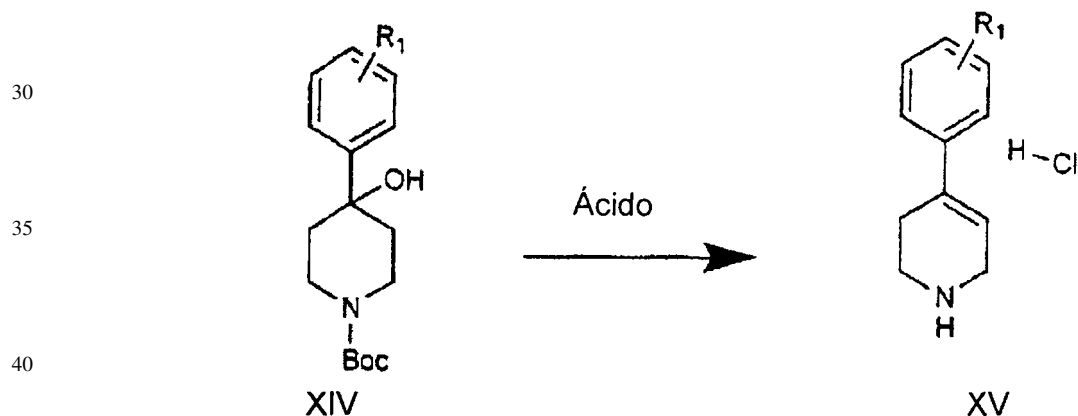


65 y los pasos de procedimiento posteriores se llevan a cabo tal como se ha descrito anteriormente.

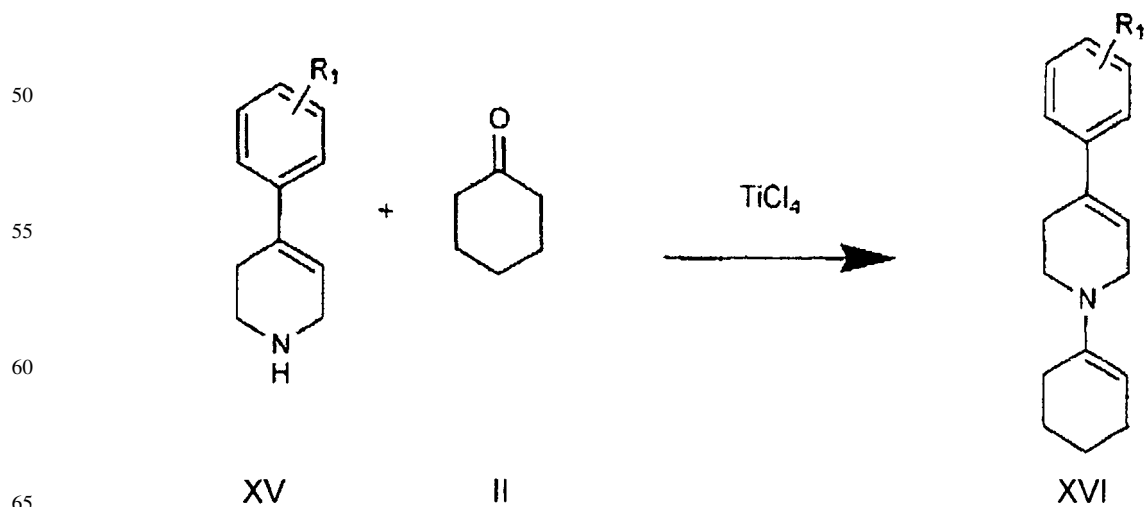
7. Procedimiento para la preparación de 4-fenil-1-(1-fenilciclohexil)-1,2,3,6-tetrapiridinas de fórmula general I según la reivindicación 1, en el que se somete a reacción *N-tert*-butiloxicarbonil-4-piperidona (fórmula XIII) y un reactivo de Grignard (fórmula IX) para obtener el compuesto de fórmula XIV,



25 a partir del cual se disocia el grupo protector *tert*-butiloxicarbonilo con un ácido, preferentemente HCl, HBr o HBr/ácido acético glacial o ácido fórmico, y se elimina el agua, con lo que se obtiene el compuesto XV en forma de sal HCl,



45 que se somete a reacción con cloruro de titanio(IV) y ciclohexanona (fórmula II) para obtener la enamina de fórmula XVI correspondiente,



la cual se somete a reacción con un halouro de fenil-magnesio en presencia de trimetilclorosilano o HCl etérico,



y a continuación se precipita la sal HCl del compuesto de fórmula general I formada.

25 8. Medicamento que contiene como principio activo como mínimo un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1 y/o sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

30 9. Utilización de como mínimo un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para luchar contra el dolor.

10. Utilización de como mínimo un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia y/o la esquizofrenia.

35 11. Utilización de como mínimo un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

40 12. Utilización de como mínimo un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para el tratamiento de isquemias cerebrales.

45 13. Utilización de como mínimo un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para el tratamiento del infarto cerebral.

14. Utilización de como mínimo un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para el tratamiento de psicosis debidas a un alto nivel de aminoácidos.

50 15. Utilización de como mínimo un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para el tratamiento de edemas cerebrales.

55 16. Utilización de como mínimo un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para el tratamiento de estados carenciales del sistema nervioso central.

60 17. Utilización de como mínimo un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para el tratamiento de la demencia por SIDA.

18. Utilización de como mínimo un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para el tratamiento de la encefalomielitís.

65 19. Utilización de como mínimo un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para el tratamiento del síndrome de Tourette.

ES 2 275 740 T3

20. Utilización de como mínimo un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para el tratamiento de la asfixia perinatal.

5 21. Utilización de como mínimo un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para el tratamiento del tinnitus.

22. Utilización de como mínimo un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para la profilaxis de ataques de apoplejía.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65